

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 042**

51 Int. Cl.:
C07D 239/46 (2006.01)
C07D 239/48 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07707991 .1**
96 Fecha de presentación: **30.01.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1979331**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2008**

54 Título: **Compuestos de amina trisustituidos como inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterilo CETP**

30 Prioridad:
31.01.2006 JP 2006023572
30.11.2006 JP 2006322853

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.05.2012

73 Titular/es:
Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
2-6-18, Kitahama, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es:
NAKAMURA, Yoshinori;
HAYASHI, Norimitsu;
HIGASHIJIMA, Takanori;
KUBOTA, Hitoshi y
OKA, Kozo

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 381 042 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

Compuestos de amina trisustituidos como inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol CESTP

5 **Campo técnico**

La presente invención se relaciona con un compuesto que tiene una actividad inhibitoria frente a la proteína de transferencia del éster de colesterol (CESTP) y que muestra una actividad incrementadora del nivel de HDL colesterol y una actividad reductora del nivel de LDL colesterol, siendo así útil para la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades arterioscleróticas, de la hiperlipemia o de la dislipidemia.

Técnica anterior

La hipercolesterolemia, especialmente un elevado nivel en suero de la lipoproteína de baja densidad (LDL) colesterol, se ha revelado como un factor de riesgo de enfermedades arterioscleróticas gracias a una serie de estudios epidemiológicos. En realidad, se han utilizado fármacos capaces de reducir el nivel de LDL colesterol, tales como los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, con el fin de prevenir las enfermedades de las arterias coronarias, y han demostrado tener algunos beneficios en muchas pruebas clínicas a gran escala. Sin embargo, su efecto preventivo sobre las enfermedades coronarias es limitado en alguna medida y no es aún suficientemente satisfactorio.

Recientemente, un bajo nivel en suero de lipoproteína de alta densidad (HDL) colesterol se ha revelado como un potente factor de riesgo de enfermedades arterioscleróticas gracias a una serie de estudios epidemiológicos y pruebas clínicas a gran escala. Se sabe que la HDL tiene varios efectos antiarterioscleróticos y se centra la atención en la potencialidad de fármacos que aumentan el nivel de HDL colesterol como medio de prevención o tratamiento de enfermedades arterioscleróticas. Sin embargo, no existen fármacos que puedan ser usados de un modo satisfactorio con este fin. Los fibratos y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa tienen sólo una baja actividad de aumento del nivel de HDL colesterol; los derivados del ácido nicotínico pueden aumentar significativamente el nivel de HDL colesterol, pero tienen graves problemas de tolerancia. Por consiguiente, ha existido una demanda en cuanto a un agente bien tolerado que pueda elevar significativamente el nivel de HDL colesterol, previniendo o revirtiendo así la progresión de la aterosclerosis.

Se sabe que muchas proteínas están implicadas en el mecanismo de regulación del catabolismo de diversas lipoproteínas. Entre ellas, el papel de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CESTP) resultó llamar la atención. La CESTP es una proteína responsable de la transferencia del éster de colesterol (CE) y del triglicérido entre las lipoproteínas y media en la transferencia de CE de la HDL a la LDL o a la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). Por consiguiente, la actividad de la CESTP afecta en gran medida a la composición de lípidos en las partículas de lipoproteína. Por ejemplo, se sabe que la administración de un anticuerpo monoclonal neutralizante activo frente a CESTP a conejo o hámster eleva el nivel de HDL colesterol y reduce el nivel de LDL colesterol. Más aún, el ser humano que tiene una actividad CESTP reducida o eliminada debido a mutación génica muestra un elevado nivel de HDL colesterol en sangre y un menor nivel de LDL colesterol en sangre. Por otra parte, se sabe que los ratones y ratas transgénicos a los que se hace expresar CESTP muestran un menor nivel de HDL colesterol y un mayor nivel de LDL colesterol. Así, se considera que la CESTP contribuye en gran medida a la regulación de los lípidos en el suero y afecta de este modo al cambio del perfil de lípidos en el suero, tal como una reducción del nivel de HDL colesterol y un aumento del nivel de LDL colesterol. En consecuencia, se supone que un valor elevado de actividad CESTP induciría arteriosclerosis.

De hecho, la actividad CESTP varía dependiendo de la especie animal. Se sabe que se forman fácilmente lesiones arterioscleróticas por carga de colesterol en animales con una elevada actividad CESTP, tales como conejos, mientras que dichas lesiones apenas aparecen en animales con una baja actividad CESTP, tales como ratas. Más aún, se confirma que la supresión continua de la actividad CESTP mediante administración de oligodesoxinucleótido antisentido da lugar a efectos tales como un aumento en el nivel de HDL colesterol en sangre y una reducción en las lesiones arterioscleróticas en conejos alimentados con colesterol.

Los anteriores descubrimientos indican que la actividad CESTP tiene una correlación negativa con el HDL colesterol y que la inhibición de la actividad CESTP reduciría el grado de riesgo de enfermedades arterioscleróticas. Se espera, por lo tanto, que compuestos capaces de inhibir la actividad CESTP puedan bloquear la transferencia de colesterol de la HDL a la LDL o la VLDL, aumentando así el HDL colesterol, que tiende a prevenir la arteriosclerosis, reduciendo al mismo tiempo el LDL colesterol, que tiende a promover la arteriosclerosis. De este modo, dichos compuestos pueden servir como agente preventivo o terapéutico útil para las enfermedades arterioscleróticas, la hiperlipemia o la dislipidemia y proporcionan un tratamiento médico efectivo por vez primera.

Como ejemplos de compuestos que tienen actividad inhibitoria de la CESTP, se incluyen derivados de la

tetrahidroquinolina. Véanse el folleto de la Publicación Internacional PCT WO00/17164, el folleto de la Publicación Internacional PCT WO00/17165 y el folleto de la Publicación Internacional PCT WO00/17166.

5 Sin embargo, estos compuestos tienen defectos. Es decir, son escasamente solubles en agua y no pueden absorberse suficientemente *in vivo*, y apenas puede conseguirse un nivel suficiente en sangre para obtener un efecto medicinal, incluso cuando se administran como formulación ordinaria para administración oral. Véase WO03/63868.

10 Por consiguiente, se ha requerido encontrar un nuevo compuesto que elimine los defectos antes mencionados y se han realizado estudios intensivos sobre compuestos de tipo dibencilamina y similares. Véanse el folleto de la Publicación Internacional PCT WO05/100298, el folleto de la Publicación Internacional PCT WO04/020393, el folleto de la Publicación Internacional PCT WO06/056854 y JP 2003-221376 A.

15 **Descripción de la invención**

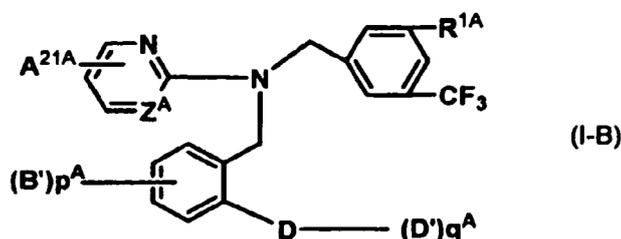
La presente invención proporciona compuestos que tienen una excelente actividad inhibitoria frente a la CETP, y que por ello son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de las enfermedades arteriosclerósicas, de la hiperlipemia o de la dislipidemia.

20 Los presentes inventores han realizado estudios intensivos con objeto de alcanzar los objetivos antes mencionados y han encontrado un compuesto que tiene actividad inhibitoria frente a la CETP y que muestra actividad incrementadora del nivel de HDL colesterol y actividad reductora del nivel de LDL colesterol, y han conseguido la presente invención.

25 **Mejores modos de realización de la invención**

Es decir, la presente invención proporciona las siguientes realizaciones:

30 1. Un compuesto de fórmula (I-B):



donde

35 Z^A es N o CH;

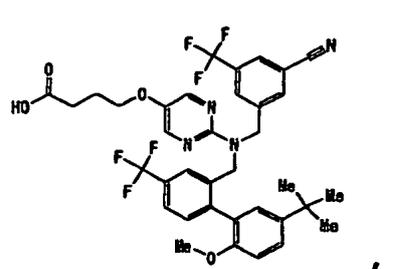
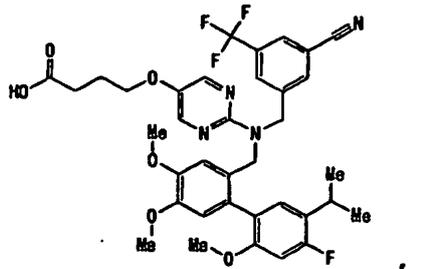
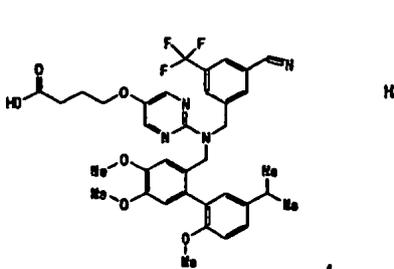
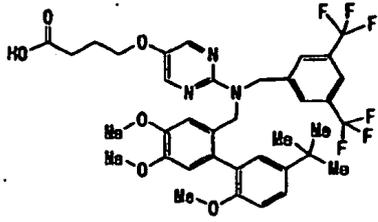
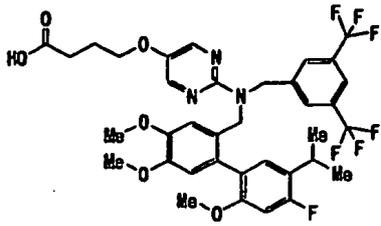
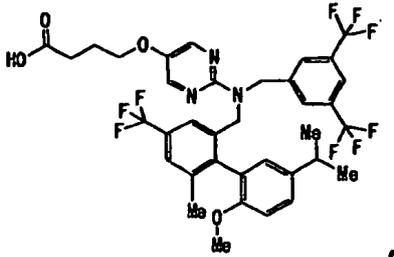
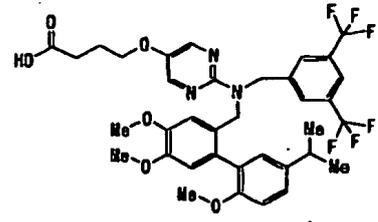
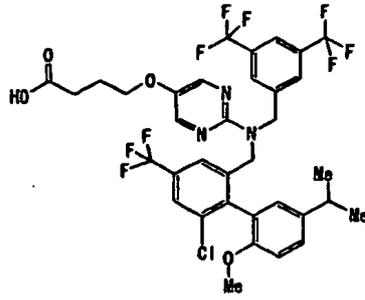
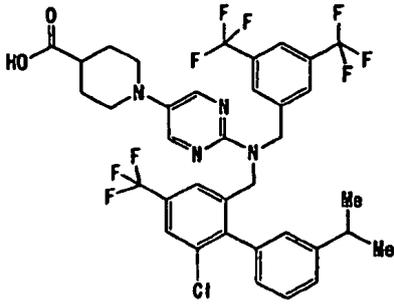
40 A^{21A} es un grupo alcoxi eventualmente sustituido por 1 a 2 grupos seleccionados entre un grupo carboxilo, un átomo de halógeno, un grupo alcocarbonilo, un grupo alcoxilo, un grupo hidroxilo, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo ciano, un grupo tetrazolilo, un grupo alquilsulfonilo y un grupo alquilsulfanilo; un grupo alquilo eventualmente sustituido por 1 a 2 grupos seleccionados entre un grupo carboxilo, un átomo de halógeno, un grupo alcocarbonilo, un grupo alcoxilo, un grupo hidroxilo, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alquilsulfinilo, un grupo ciano, un grupo tetrazolilo, un grupo alquilsulfonilo y un grupo alquilsulfanilo; un grupo morfolinilo; un grupo carboxilo; o un grupo carboxipiperidinilo;

45 R^{1A} es un grupo ciano o un grupo alquilo eventualmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;

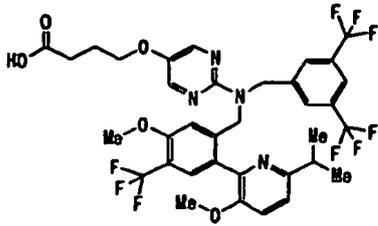
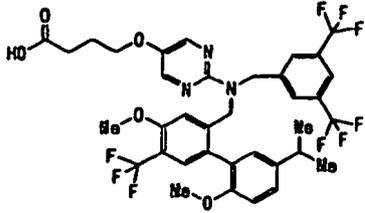
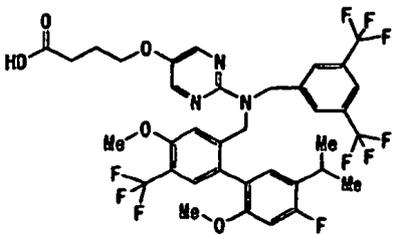
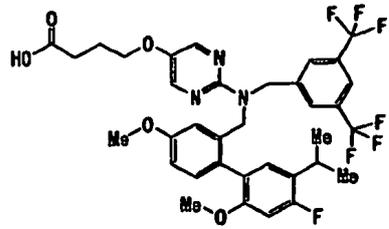
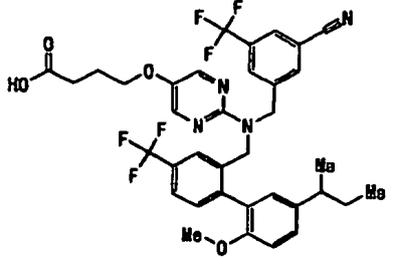
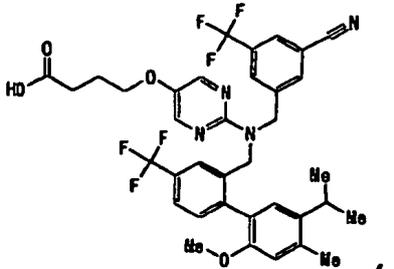
50 B' es un grupo independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo eventualmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno o un grupo alcoxi eventualmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno

; p^A es un número entero de 0 a 3;

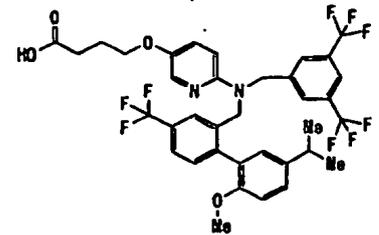
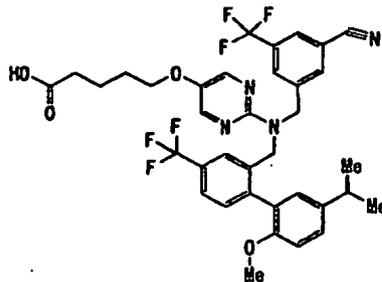
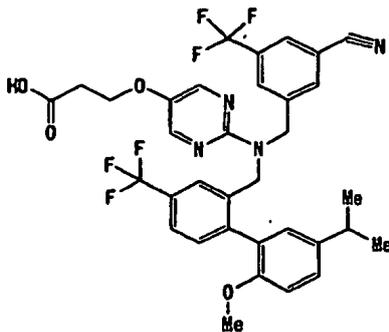
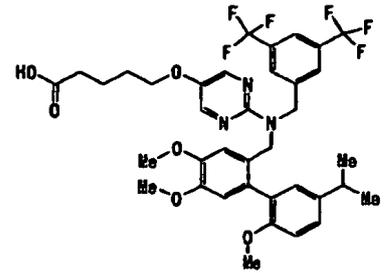
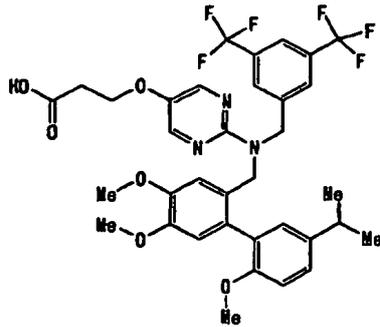
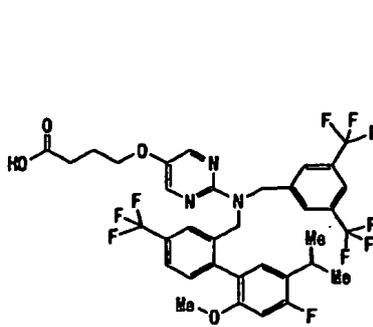
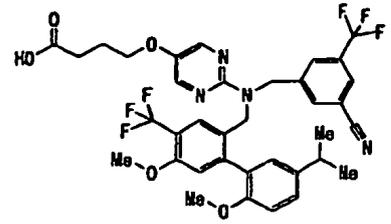
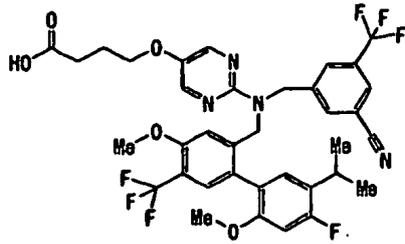
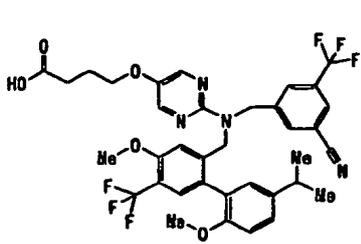
55 D es un grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo fenilo, un grupo piridinilo, un grupo tetrazolilo o un grupo oxazolidinilo;



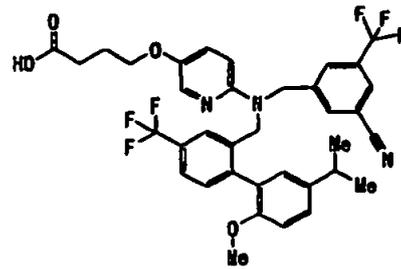
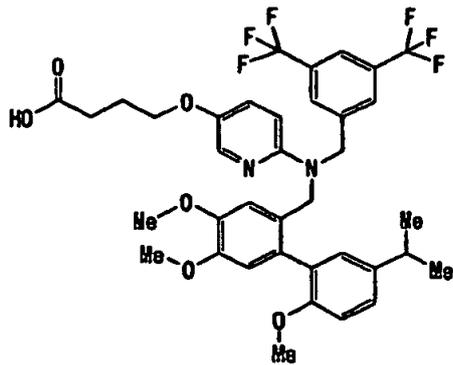
5



10

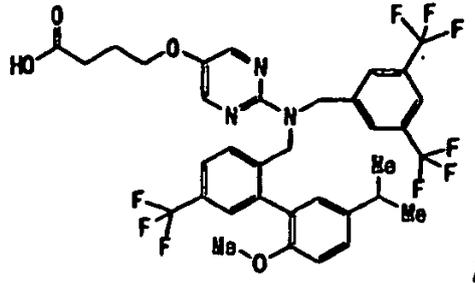


5



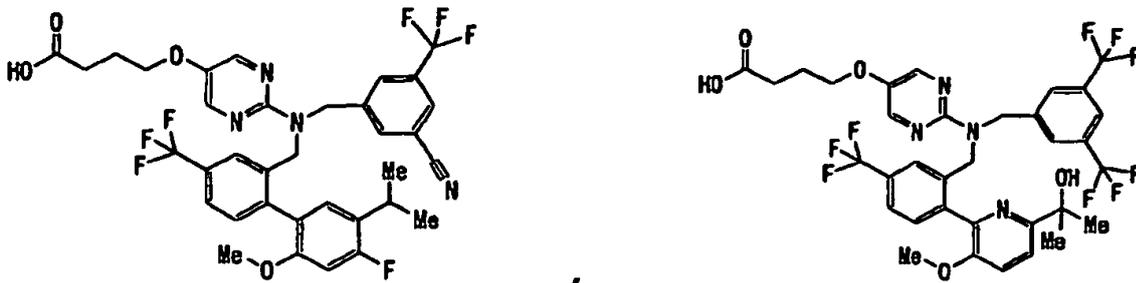
10

y



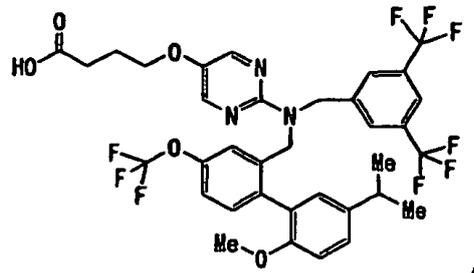
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 9. El compuesto de la anterior realización 1, el cual es seleccionado entre:



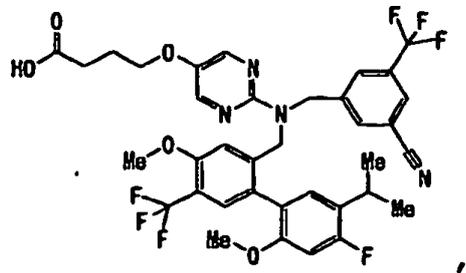
y

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

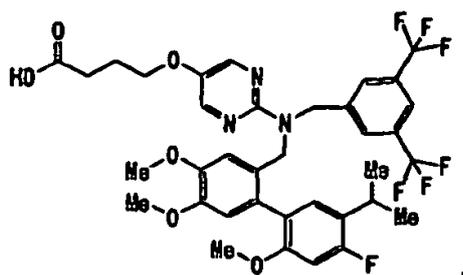
15 10. El compuesto de la anterior reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula química:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

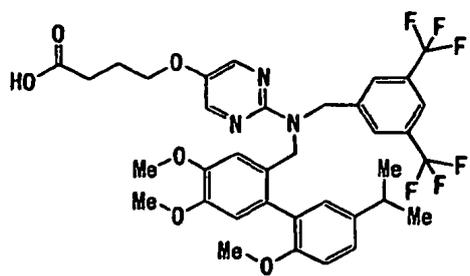
20

11. El compuesto de la anterior reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula química:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 12. El compuesto de la anterior reivindicación 1, que está representado por la siguiente fórmula química:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 13. Una composición farmacéutica, que contiene como principio activo un compuesto según cualquiera de las anteriores realizaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 14. Un compuesto según cualquiera de las anteriores realizaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la profilaxis o el tratamiento de la arteriosclerosis, tal como la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar, las enfermedades cardiovasculares, la angina, la isquemia, la isquemia cardíaca, el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio, la lesión por reperfusión, la reestenosis tras angioplastia, la hipertensión, el infarto cerebral, el ictus cerebral, la diabetes, la complicación vascular de la diabetes, las enfermedades trombóticas, la obesidad, la endotoxemia, el síndrome metabólico, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad de las arterias coronarias, la disfunción ventricular, la arritmia cardíaca, la enfermedad vascular pulmonar, la enfermedad renovascular, la enfermedad renal, la enfermedad vascular esplácnica, la enfermedad hemostática vascular, la enfermedad del hígado graso, la esteatohepatitis, la enfermedad inflamatoria, los trastornos autoinmunes y otras indicaciones de enfermedades sistémicas, la modulación de la función inmune, la enfermedad pulmonar, la enfermedad antioxidante, la disfunción sexual, la disfunción cognitiva, la esquistosomiasis, el cáncer, la regresión del xantoma o la enfermedad de Alzheimer.

30 15. Uso de un compuesto según cualquiera de las anteriores realizaciones 1 a 12, o de una sal farmacéuticamente del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes que sufren de arteriosclerosis, tal como la aterosclerosis, la enfermedad vascular periférica, la dislipidemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia familiar, las enfermedades cardiovasculares, la angina, la isquemia, la isquemia cardíaca, el accidente cerebrovascular, el infarto de miocardio, la lesión por reperfusión, la reestenosis tras angioplastia, la hipertensión, el infarto cerebral, el ictus cerebral, la diabetes, la complicación vascular de la diabetes, las enfermedades trombóticas, la obesidad, la endotoxemia, el síndrome metabólico, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad de las arterias coronarias, la disfunción ventricular, la arritmia cardíaca, la enfermedad vascular pulmonar, la enfermedad renovascular, la enfermedad renal, la enfermedad vascular esplácnica, la enfermedad hemostática vascular, la enfermedad del hígado graso, la esteatohepatitis, la enfermedad inflamatoria, los trastornos autoinmunes y otras indicaciones de enfermedades sistémicas, la modulación de la función inmune, la enfermedad pulmonar, la enfermedad antioxidante, la disfunción sexual, la disfunción cognitiva, la esquistosomiasis, el cáncer, la regresión del xantoma o la enfermedad de Alzheimer.

En lo que viene a continuación, "compuesto (1)" o "compuesto de fórmula (1)" se refiere a un compuesto de fórmula (I-B).

5 Cuando el compuesto (1) tiene uno o más átomos de carbono asimétricos, el compuesto (1) de la presente invención incluye el racemato, la mezcla racémica, los enantiómeros individuales o los diastereómeros. Los presentes compuestos también incluyen todos esos isómeros y una mezcla de los mismos.

10 También, cuando el presente compuesto tiene un grupo alqueno, pueden aparecer las formas cis (Z) y trans (E). Además, los presentes compuestos incluyen los estereoisómeros individuales del compuesto y eventualmente sus formas tautoméricas individuales y una mezcla de las mismas.

15 Se puede conseguir la separación de los diastereómeros o de los isómeros cis y trans mediante un método convencional, tal como la cristalización fraccionada, la cromatografía y el método de HPLC y similares. También se puede preparar el fármaco que contiene el estereoisómero individual según sea necesario a partir de un intermediario ópticamente activo correspondiente o, alternativamente, resolviendo al racemato correspondiente utilizando el soporte quiral adecuado (v.g., HPLC) o realizando una cristalización fraccionada de la sal diastereomérica formada por reacción de un racemato correspondiente y un ácido o base ópticamente activos adecuados. Alternativamente, se puede realizar la resolución de la mezcla de enantiómeros formando una nueva especie covalentemente unida formada por reacción de la misma con un compuesto quiral adecuado. Por ejemplo, en primer lugar, la reacción de copulación entre un ácido carboxílico racémico y una amina quiral o un alcohol quiral da una mezcla de diastereoisómeros (amida o éster, respectivamente) y se aísla luego ésta por una técnica convencional, tal como cromatografía, HPLC o cristalización fraccionada y similares. A continuación, se puede convertir el diastereoisómero resultante en un enantiómero del compuesto deseado escindiendo la nueva unión covalente con una reacción química adecuada, tal como hidrólisis y similares.

El compuesto de la presente invención puede ser una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La sal adecuada está expuesta en la literatura (Berge et al., J. Pharm. Sci., 66: 1-19 (1977)).

30 En general, se pueden preparar fácilmente las sales farmacéuticamente aceptables con un ácido o base deseable según sea necesario. Se pueden recuperar las sales resultantes por filtración después de precipitarlas de la solución o por destilación del solvente.

35 Las sales de adición adecuadas pueden formarse con un ácido que forme una sal no tóxica. Como ejemplos de la sal, se incluyen el clorhidrato, el bromhidrato, el yodhidrato, el sulfato, el bisulfato, el nitrato, el fosfato, el hidrógeno fosfato, el acetato, el maleato, el malato, el fumarato, el lactato, el tartrato, el citrato, el formiato, el gluconato, el succinato, el piruvato, el oxalato, el oxaloacetato, el trifluoroacetato, el sacarato, el benzoato, el metanosulfonato, el etanosulfonato, el bencenosulfonato y el p-toluensulfonato.

40 Como ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable con una base, se incluyen sales de metales alcalinos, incluyendo una sal de amonio, una sal de sodio y una sal de potasio, y sales de metales alcalinotérreos, incluyendo una sal de calcio y una sal de magnesio, así como sales con bases orgánicas, incluyendo una amina primaria, secundaria y terciaria (v.g., isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina y N-metil-D-glucamina).

45 El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

50 El término "grupo alquilo" o "alquilo" significa una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono y una cadena hidrocarbonada saturada cíclica de 3 a 10 átomos de carbono. Como cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, se prefieren las que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y son más preferidas las que tienen de 2 a 6 carbonos. Son ejemplos más preferidos grupos alquilo de cadena lineal de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente los que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos de grupo alquilo, se incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, hexilo e isohexilo y similares.

55 El término "grupo alcoxi" o "alcoxi" significa un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 10 átomos de carbono y un grupo alquilo cíclico de 3 a 10 átomos de carbono. Como cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, se prefieren las que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y son más preferidas las que tienen de 2 a 6 carbonos. Son ejemplos más preferidos grupos alcoxi de cadena lineal de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente los que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos de grupo alcoxi, se incluyen grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, terc-pentoxi, hexoxi e isohexoxi y similares.

60 El término "grupo alqueno" o "alqueno" significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada de 2 a 10 átomos

de carbono y que contiene al menos un doble enlace, preferiblemente un grupo alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo alqueno de 2 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos de grupo alqueno, se incluyen grupos vinilo, 1-propenilo, alilo, isopropenilo, butenilo, butadienilo y pentenilo y similares.

5 Tal como se utiliza aquí en las reivindicaciones y en la memoria descriptiva, cuando el término "mono- o dialquilo" se refiere a dialquilo, los restos alquilo pueden ser los mismos o independientes unos de otros.

10 El cicloalquilo o grupo cicloalquilo tal como se usa aquí es un grupo hidrocarbonado cíclico C₃₋₁₀ e incluye, por ejemplo, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y ciclononilo y similares, y preferiblemente es un grupo hidrocarbonado cíclico C₃₋₆.

15 El cicloalcoxi y el grupo cicloalcoxi tal como se usan aquí es un grupo oxi sustituido por un hidrocarburo cíclico C₃₋₁₀ e incluye, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, ciclohexoxi y similares, y preferiblemente es un grupo oxi sustituido por un grupo hidrocarbonado cíclico C₃₋₆.

Efecto de la invención

20 El compuesto (1) de la presente invención tiene una actividad inhibitoria frente a la CETP y muestra efectos sobre el aumento del nivel de HDL colesterol y la disminución del LDL colesterol. Así, el compuesto es útil en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades tales como la arteriosclerosis y la hiperlipidemia y similares.

El presente compuesto (1) puede ser administrado oral o parenteralmente y puede ser formulado en preparaciones farmacéuticas adecuadas con soportes farmacéuticamente aceptables convencionales utilizados para las mismas.

25 Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (1) incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos, tales como sales de litio, sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio o magnesio; sales con zinc o aluminio; sales con bases orgánicas, tales como amonio, colina, dietanolamina, lisina, etilendiamina, terc-butilamina, terc-octilamina, tris(hidroximetil) aminometano, N-metilglucosamina, trietanolamina o deshidoabietilamina; sales con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico; sales con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico o ácido toluensulfónico; o sales derivadas de aminoácidos ácidos, tales como ácido aspártico o ácido glutámico.

35 Adicionalmente, las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (1) incluyen, por ejemplo, sales cuaternarias formadas entre un compuesto de fórmula (1) y un haluro de alquilo o un haluro de fenilalquilo.

40 Como preparaciones farmacéuticas preferidas para administración oral del presente compuesto, se incluyen formulaciones sólidas, tales como tabletas, gránulos, cápsulas o polvos, y formulaciones líquidas, tales como soluciones, suspensiones o emulsiones. Como preparaciones farmacéuticas preferidas para administración parenteral, se incluyen inyecciones o infusiones formuladas con agua destilada, suero fisiológico o solución acuosa de glucosa inyectables, supositorios o preparaciones para inhalación, y similares.

45 Estas preparaciones farmacéuticas contienen un compuesto (1) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un soporte farmacéuticamente aceptable habitualmente utilizado para administración oral o parenteral. Los soportes farmacéuticamente aceptables para administración oral incluyen, por ejemplo, un ligante (jarabe, goma acacia, gelatina, sorbita, tragacanto, polivinilpirrolidona y similares), un excipiente (lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de potasio, sorbita, glicina y similares), un lubricante (estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice y similares), un desintegrante (almidón de patata y similares) y un agente humectante (laurilsulfato de sodio anhidro y similares).

50 Los soportes farmacéuticamente aceptables para administración parenteral incluyen también, por ejemplo, agua destilada, suero fisiológico y solución acuosa de glucosa inyectables.

55 La dosis de un compuesto (1) de la presente invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo varía dependiendo de la vía de administración, de la edad, del peso corporal, de la enfermedad y del estado/gravedad del paciente. Puede, sin embargo, encontrarse habitualmente en el rango de aproximadamente 0,001 – 1.000 mg/kg/día, preferiblemente en el rango de aproximadamente 0,01 - 100 mg/kg/día, más preferiblemente en el rango de aproximadamente 0,1 - 10 mg/kg/día.

60 Los compuestos (1) de la presente invención tienen una actividad inhibitoria frente a la CETP y muestran una actividad de aumento del nivel de HDL colesterol y una actividad de reducción del nivel de LDL colesterol. Por

consiguiente, son útiles en la profilaxis o el tratamiento de un sujeto (particularmente un mamífero, incluyendo un humano) que sufre de arteriosclerosis, tal como aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, enfermedades cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis tras angioplastia, hipertensión, infarto cerebral, ictus cerebral, diabetes, complicación vascular de la diabetes, enfermedades trombóticas, obesidad, endotoxemia, síndrome metabólico, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de las arterias coronarias, disfunción ventricular, arritmia cardíaca, enfermedad vascular pulmonar, enfermedad renovascular, enfermedad renal, enfermedad vascular esplácnica, enfermedad hemostática vascular, enfermedad del hígado graso, esteatohepatitis, enfermedad inflamatoria, trastornos autoinmunes y otras indicaciones de enfermedades sistémicas, modulación de la función inmune, enfermedad pulmonar, enfermedad antioxidante, disfunción sexual, disfunción cognitiva, esquistosomiasis, cáncer, regresión del xantoma, enfermedad de Alzheimer o similares.

Además, los compuestos de la presente invención pueden ser usados en combinación con otros fármacos útiles para el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, se puede usar un compuesto de la presente invención en combinación con un inhibidor de la síntesis del colesterol, tal como un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; un inhibidor de la absorción del colesterol, tal como una resina de intercambio aniónico; un agente reductor de los triglicéridos, tal como los fibratos, la niacina y el aceite de pescado; un antihipertensor, tal como un inhibidor de la ACE, un bloqueante de los receptores de angiotensina, un antagonista del calcio y un beta-bloqueante; un agente antiobesidad, tal como un anoréxico central, un inhibidor de lipasas y un antagonista de CB 1; un agente antidiabético, tal como un sensibilizador a la insulina, un agonista D2, sulfonilurea, biguanida, un inhibidor de la α -glucosidasa, un inhibidor del SGLT y un inhibidor de la DPPIV; u otro reductor del colesterol, tal como un inhibidor de la ACAT.

El compuesto (1) de la presente invención puede ser preparado por los siguientes métodos, pero no se ha de considerar que haya una limitación a éstos.

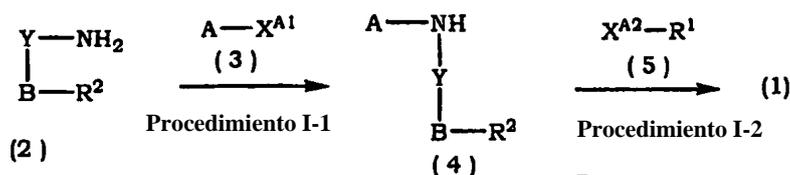
En cada procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (1) antes descrita, cuando se necesita protección de un grupo funcional contenido en cualquier compuesto, se puede realizar la protección de un modo convencional *ad libitum*. Se puede obtener una exposición general en relación a grupos protectores y su uso en Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, 1991.

Más adelante en cada procedimiento, la reacción puede ser llevada a cabo por un método convencional, y se puede seleccionar el procedimiento de aislamiento y purificación entre un método convencional, tal como cristalización, recristalización y cromatografía y HPLC preparatoria y similar, según sea apropiado, o se pueden combinar éstos entre sí.

[Método I]

El compuesto (1) puede ser preparado mediante el siguiente método I.

Método I



donde X^{A1} y X^{A2} son grupos salientes y -A, $-\text{R}^1$ e Y-B- R^2 corresponden a los 3 substituyentes del átomo de N en la fórmula (I-B).

(Procedimiento I-1)

El compuesto (4) puede ser preparado por reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) en un solvente en presencia de una base.

Se puede usar preferiblemente cualquier solvente que no altere la reacción como solvente utilizado, y se incluyen, por ejemplo, éteres, incluyendo el éter dietílico, el tetrahidrofurano (THF), el dioxano, el 1,2-metoxietano y el diglyme; hidrocarburos, incluyendo el benceno, el tolueno, el hexano y el xileno; alcoholes, incluyendo el metanol, el etanol, el alcohol isopropílico y el terc-butanol; ésteres, incluyendo el acetato de etilo, el acetato de metilo y el acetato de butilo; y solventes polares, incluyendo la acetona, la N,N-dimetilformamida y el sulfóxido de dimetilo, que pueden ser usados solos o en una combinación de los mismos. Como solventes preferidos en esta reacción, se incluyen el etanol, el dioxano, el tolueno y la N,N-dimetilformamida.

5 Se puede usar una base convencional como base, y se incluyen, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, incluyendo el hidruro de sodio y el hidruro de potasio; un alcóxido de metal alcalino, incluyendo el etóxido de sodio, el metóxido de sodio, el terc-butóxido de sodio y el terc-butóxido de potasio; un alquillitio, incluyendo el n-butillitio y el sec-butillitio; un amiduro de metal alcalino, incluyendo el diisopropilamiduro de litio, el amiduro de sodio y el bis(trimetilsilil)amiduro de litio; un carbonato de metal alcalino, incluyendo el carbonato de sodio, el carbonato de potasio, el bicarbonato de sodio y el bicarbonato de potasio; un hidróxido de metal alcalino, incluyendo el hidróxido de litio, el hidróxido de sodio y el hidróxido de potasio; un fosfato de metal alcalino, incluyendo el fosfato de sodio y el fosfato de potasio; y una base orgánica, incluyendo la trietilamina, la diisopropiletilamina, la piridina y la N-metilmorfolina; preferiblemente, la trietilamina, el bicarbonato de sodio, el terc-butóxido de sodio, la diisopropiletilamina, el hidruro de sodio y el terc-butóxido de potasio.

15 El grupo saliente incluye un átomo de halógeno, incluyendo un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo, y un grupo sulfoniloxi sustituido, incluyendo un grupo metanosulfoniloxi, un grupo p-toluensulfoniloxi y un grupo trifluorometanosulfoniloxi.

(Procedimiento 1-2)

20 El compuesto (1) puede ser preparado por reacción del compuesto (4) con el compuesto (5) del mismo modo que en el procedimiento I-1 o el I'-1 descrito a continuación.

(Procedimiento I'-1)

25 Se puede reemplazar el procedimiento (I-1) por el siguiente procedimiento I'-1.

En el anterior procedimiento I-1, se puede preparar también el compuesto (4) por reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) en presencia o ausencia de una base o en presencia de un catalizador metálico, tal como un catalizador de paladio, en un solvente adecuado.

30 Se puede usar un catalizador de paladio convencional como catalizador de paladio, y se incluyen acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio, acetato de bis(trifenilfosfina)paladio o similar.

35 Como base, se pueden usar preferiblemente un hidróxido de metal alcalino, incluyendo el hidróxido de sodio y el hidróxido de potasio; un hidróxido de metal alcalinotérreo, incluyendo el hidróxido de bario; un alcóxido de metal alcalino, incluyendo el metóxido de sodio, el etóxido de sodio, el etóxido de potasio, el terc-butóxido de sodio y el terc-butóxido de potasio; un carbonato de metal alcalino, incluyendo el carbonato de sodio, el carbonato de potasio y el carbonato de cesio; un bicarbonato de metal alcalino, incluyendo el bicarbonato de sodio y el bicarbonato de potasio; un fosfato de metal alcalino, incluyendo el fosfato de potasio; aminas, incluyendo la trietilamina, la diisopropiletilamina, la metilpiperidina y la dicitclohexilmetilamina; y piridinas, incluyendo la piridina y la 4-dimetilaminopiridina.

45 Adicionalmente, se pueden añadir fosfinas en la presente reacción. Como fosfinas, se pueden usar preferiblemente, la trifenilfosfina, la tributilfosfina, el tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio, el 1,3-bis(difenilfosfina)propano, el 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, el 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, el 2-(di-*tert*-butilfosfina)bifenilo, el 2-dicitclohexilfosfina-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, el 2-(dicitclohexilfosfina)bifenilo y similares.

50 Se puede usar preferiblemente cualquier solvente que no altere la reacción como solvente utilizado en la reacción, y se incluyen, por ejemplo, éteres, incluyendo el éter dietílico, el tetrahidrofurano (THF), el dioxano, el 1,2-metoxietano y el diglyme; hidrocarburos, incluyendo el benceno, el tolueno, el hexano y el xileno; alcoholes, incluyendo el metanol, el etanol, el alcohol isopropílico y el *tert*-butanol; ésteres, incluyendo el acetato de etilo, el acetato de metilo y el acetato de butilo; y solventes polares, incluyendo la acetona, la *N,N*-dimetilformamida y el sulfóxido de dimetilo, y que pueden ser usados solos o en una combinación de los mismos.

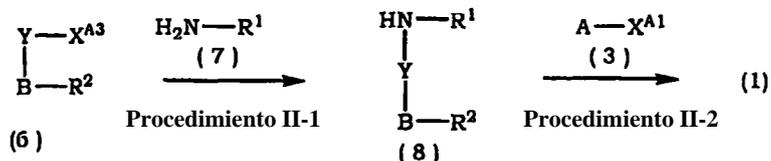
55 (Procedimiento I'-2)

Se puede preparar el compuesto (1) por reacción del compuesto (4) con el compuesto (5) del mismo modo que en el procedimiento I'-1 o I-1.

60 [Método II]

Se puede preparar el compuesto por un método II.

Método II



5 donde el X^{A3} es un grupo saliente y los otros símbolos tienen los mismos significados que como se ha definido anteriormente.

(Procedimiento II-1)

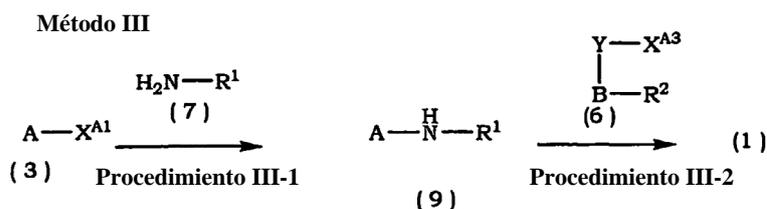
10 Se puede preparar el compuesto (8) por reacción del compuesto (6) con el compuesto (7) del mismo modo que en el procedimiento I-1.

(Procedimiento II-2)

15 Se puede preparar el compuesto (1) por reacción del compuesto (8) con el compuesto (3) del mismo modo que en el procedimiento I-1 o I'-1.

[Método III]

20 Se puede preparar el compuesto (1) por un método III.



25 donde los símbolos tienen los mismos significados que como se ha definido anteriormente.

(Procedimiento III-1)

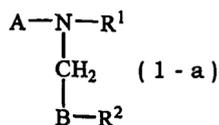
30 Se puede preparar el compuesto (9) por reacción del compuesto (3) con el compuesto (7) del mismo modo que en el procedimiento I-1 o el procedimiento I'-1.

(Procedimiento III-2)

35 Se puede preparar el compuesto (1) por reacción del compuesto (9) con el compuesto (6) del mismo modo que en el procedimiento I-1.

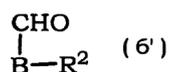
[Método IV]

Se puede preparar el compuesto de fórmula general (1-a):

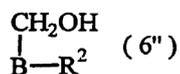


40 donde los símbolos tienen los mismos significados que como se ha definido anteriormente, es decir, aquéllos en los que Y es un grupo metileno en el compuesto de fórmula (1), por el siguiente método IV.

45 Se puede preparar el compuesto (1-a) reduciendo el compuesto de fórmula general (6'):



donde los símbolos tienen los mismos significados que como se ha definido anteriormente, o su correspondiente ácido carboxílico o su correspondiente éster de ácido carboxílico, para obtener el compuesto de fórmula general (6'':



donde los símbolos tienen los mismos significados que como se ha definido anteriormente, seguido de halogenación del compuesto resultante y luego de reacción del compuesto resultante con el anterior compuesto (9) en un solvente en presencia de una base.

Se puede realizar la reducción tratando un compuesto de partida con un agente reductor en un solvente adecuado. Se pueden usar preferiblemente hidruros de boro (borohidruro de sodio y similares) e hidruros de aluminio (hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio y similares) como agente reductor.

Se puede realizar la halogenación tratando un compuesto de partida con un agente halogenante en un solvente adecuado. Como agente halogenante, se puede usar preferiblemente un agente halogenante convencional, incluyendo cloruro de tionilo y oxiclورو de fósforo, así como un tetrahaluro de carbono (v.g., tetracloruro de carbono, tetrabromuro de carbono y similares) y fosfinas (v.g., trifenilfosfina, tritolilfosfina, trietilfosfina y similares).

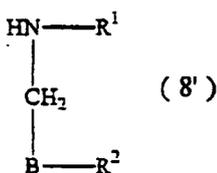
Se puede usar una base convencional como base y se incluyen, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino, incluyendo el hidruro de sodio y el hidruro de potasio; un alcóxido de metal alcalino, incluyendo el etóxido de sodio, el metóxido de sodio, el terc-butóxido de sodio y el terc-butóxido de potasio; un alquillitio, incluyendo el n-butillitio y el sec-butillitio; un amiduro de metal alcalino, incluyendo el diisopropilamiduro de litio, el amiduro de sodio y el bis(trimetilsilil)amiduro de litio; un carbonato de metal alcalino, incluyendo el carbonato de sodio, el carbonato de potasio, el bicarbonato de sodio y el bicarbonato de potasio; un hidróxido de metal alcalino, incluyendo el hidróxido de litio, el hidróxido de sodio y el hidróxido de potasio; un fosfato de metal alcalino, incluyendo el fosfato de sodio y el fosfato de potasio; y una base orgánica, incluyendo la trietilamina, la diisopropiletilamina, la piridina y la N-metilmorfolina; preferiblemente, la trietilamina, el bicarbonato de sodio, el terc-butóxido de sodio, la diisopropiletilamina, el hidruro de sodio y el terc-butóxido de potasio.

Se puede usar preferiblemente cualquier solvente que no altere la reacción como solvente utilizado, y se incluyen, por ejemplo, éteres, incluyendo el éter dietílico, el tetrahidrofurano (THF), el dioxano, el 1,2-metoxietano y el diglyme; hidrocarburos, incluyendo el benceno, el tolueno, el hexano y el xileno; alcoholes, incluyendo el metanol, el etanol, el alcohol isopropílico y el terc-butanol; ésteres, incluyendo el acetato de etilo, el acetato de metilo y el acetato de butilo; y solventes polares, incluyendo la acetona, la N,N-dimetilformamida y el sulfóxido de dimetilo, los cuales pueden ser usados solos o en una combinación de los mismos. Como solventes preferidos en esta reacción, se incluyen el etanol, el dioxano, el tolueno y la N,N-dimetilformamida.

[Método IV']

Se puede preparar también el compuesto (1-a) mediante el siguiente método IV'.

Se puede preparar también el compuesto (1-a) halogenando el anterior compuesto (6'') según el anterior método IV, seguido de reacción del compuesto resultante con el anterior compuesto (7) en un solvente en presencia de una base, para obtener el compuesto de fórmula general (8'):



donde los símbolos tienen los mismos significados que como se ha definido anteriormente, y luego de reacción del compuesto resultante con el compuesto (3) según el anterior procedimiento II-2.

[Método IV'']

En el anterior método IV', se puede preparar el compuesto (8') por reacción del compuesto (6') con el compuesto (7)

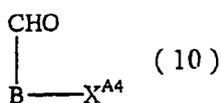
en un solvente en presencia de un agente reductor.

Se puede usar preferiblemente cualquier solvente que no altere la reacción como solvente utilizado en la reacción, y se incluyen, por ejemplo, halógenos, incluyendo el 1,2-dicloroetano, el diclorometano y el cloroformo; éteres, incluyendo el éter dietílico, el tetrahidrofurano (THF), el dioxano, el 1,2-metoxietano y el diglyme; hidrocarburos, incluyendo el benceno, el tolueno, el hexano y el xileno; alcoholes, incluyendo el metanol, el etanol, el alcohol isopropílico y el terc-butanol; ésteres, incluyendo el acetato de etilo, el acetato de metilo y el acetato de butilo; y solventes polares, incluyendo la acetona, la N,N-dimetilformamida y el sulfóxido de dimetilo, y que pueden ser usados solos o en una combinación de los mismos. Como solvente especialmente preferido en esta reacción, se incluyen el 1,2-dicloroetano, el diclorometano y el tolueno. El reactivo reductor incluye borohidruros de sodio, incluyendo el triacetoxiborohidruro de sodio y el cianoborohidruro de sodio, e hidruros de aluminio, incluyendo el hidruro de litio y aluminio y los hidruros de diisobutilaluminio.

[Preparación de un compuesto (6')]

Se puede preparar el compuesto (6') según el siguiente método (a) o (b).

(a) Se puede preparar el compuesto (6') por reacción del compuesto de fórmula general (10):

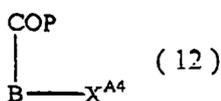


donde X^{A4} es un grupo saliente y los otros símbolos tienen los mismos significados que como se ha definido anteriormente, con el compuesto de fórmula general (11):



donde el símbolo tiene los mismos significados definidos anteriormente, del mismo modo que en el anterior procedimiento I-1 o procedimiento I'-1.

(b) Se puede preparar el compuesto (6') por reacción del compuesto de fórmula general (12):

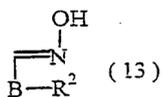


donde P es un grupo protector para un grupo carboxilo y los otros símbolos tienen los mismos significados que como se ha definido anteriormente, con el compuesto (11) del mismo modo que en el anterior procedimiento I-1 o procedimiento I'-1, seguido de reducción del compuesto resultante para obtener el compuesto (6'') y luego de oxidación del compuesto resultante.

Se pueden llevar a cabo la reducción y la oxidación en los métodos anteriores mediante el método convencional.

[Preparación de un compuesto (2)]

Se puede preparar el compuesto (2) por oximación del compuesto (6') para obtener el compuesto de fórmula general (13):



donde los símbolos tienen los mismos significados que como se ha definido anteriormente, seguida de reducción del compuesto resultante.

Se puede llevar a cabo la oximación por los métodos de oximación convencionales, por ejemplo tratando el compuesto (6') con una sal de hidroxilamina en presencia de un ácido o de una base, tal como un hidróxido de metal alcalino, acetato de sodio o piridina, en un alcohol, ácido acético o piridina. También se puede usar cualquier material ácido como agente para preparar una sal de hidroxilamina, por ejemplo un ácido mineral (v.g., ácido sulfúrico, ácido fosfórico, bromuro de hidrógeno y yoduro de hidrógeno) y un ácido orgánico (v.g., ácido acético, ácido oxálico, ácido tricloroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido 1,5-naftalenodisulfónico).

Se puede llevar a cabo la posterior reacción de reducción de un modo convencional.

5 También se puede preparar el compuesto (2) a partir del compuesto (6") utilizando el método de la síntesis de Gabriel, descrito con detalle en Mitsunobu, O. Comp. Org. Syn. 1991, 6, 79-85.

Además, para realizar los métodos anteriores, se puede hacer referencia al folleto de la Publicación Internacional PCT WO04/020393, al folleto de WO05/100298 y a JP 2003-221376 A.

10 Muchos de los materiales de partida y de los reactivos para la preparación del compuesto antes mencionado de fórmula 1 pueden ser comercialmente adquiridos o están descritos en la literatura, o pueden ser fácilmente preparados mediante un método descrito en la literatura o generalmente utilizado en síntesis orgánica.

Experimento

15 Se estudió la actividad inhibitoria de los compuestos de la presente invención frente a la CETP en este experimento.

Preparación de microemulsión de aceptor

20 Se mezcló una solución de 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (3,5 mg), oleato de colesterilo (3 mg) y trioleína (0,7 mg) en cloroformo y se secó el lípido con aire bajo nitrógeno gaseoso para eliminar el solvente. Se añadió entonces 1,4-dioxano (0,25 ml) y se agitó la mezcla para su disolución. Se inyectó lentamente la solución de lípido resultante (0,2 ml) bajo la superficie de una solución tampón de Tris-solución salina-EDTA (TSE) [Tris/HCl 10 mM (pH 7,4), NaCl 0,15 M, EDTA 2 mM] (10 ml) con una jeringa Hamilton mientras se sonicaba en un baño de hielo. Después de 1 hora de sonicación en el baño de hielo, se guardó la solución a 4°C.

Preparación de microemulsión de donador

30 Se mezcló una solución de PC (fosfatidilcolina) de huevo (0,33 mg) y BODIPY-CE (0,62 mg) en cloroformo. Después de eliminar el solvente por desecación del lípido con aire bajo nitrógeno gaseoso, se añadió una solución tampón de TSE (3 ml) y se sonicó la solución en un baño de hielo. Se filtró esta solución para esterilizarla a través de un filtro de 0,22 µm y se guardó a 4°C.

Actividad inhibitoria frente a la CETP *in vitro*

35 Se preparó una solución de ensayo utilizando sulfóxido de dimetilo como solvente. Se diluyó plasma de un voluntario sano al 0,64% con tampón TSE y se añadió a la solución de plasma resultante (187 µl) una solución de ensayo (3 µl) o el solvente solo, seguido de incubación a 37°C durante 24 horas. Tras la adición de solución tampón TSE (10 µl) que contenía un 5% de microemulsión de donador y un 5% de microemulsión de aceptor, se incubó la mezcla a 37°C durante 3 horas. Antes y después de la incubación, se midió la intensidad de la fluorescencia a Ex. 550 nm/Em. 600 nm. Se definió la actividad CETP como la diferencia entre las mediciones obtenidas antes de la incubación y después de la incubación. Se definió la tasa de disminución de la diferencia en la muestra como la tasa de inhibición de la actividad CETP. Se calculó la CI_{50} para cada muestra a partir de la tasa de inhibición de la actividad CETP. Utilizando este protocolo, los compuestos dados en los Ejemplos mostraron exhibir una actividad inhibitoria de la CETP con una CI_{50} inferior o igual a 50 µM.

Ejemplos

50 La presente invención es ilustrada con más detalle mediante Ejemplos y Ejemplos de Referencia, pero no se ha de considerar que la presente invención se limite a ellos.

Ejemplo 25

55 (1) Se disuelve 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(2-hidroxi-5-trifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (200 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y se añaden 2-cloropirimidina (45 mg) y carbonato de potasio (55 mg), y se agita la mezcla a 85°C durante la noche. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden agua y acetato de etilo, y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 41:9→13:7), para obtener 4-(2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(pirimidin-2-iloxi)-5-trifluorometilbencil]amino]pirimidin-5-iloxi)butirato de etilo (120 mg). MS (m/z): 704 [M+H]⁺.

(2) Se disuelve 4-(2-((3,5-bis(trifluorometilbencil)-[2-(pirimidin-2-iloxi)-5-trifluorometilbencil]amino)pirimidin-5-iloxi)butirato de etilo (115 mg) en etanol (4 ml) y se añade una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (1 ml), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden a la solución de reacción ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 1:0→9:1), para obtener ácido 4-(2-((3,5-bis(trifluorometilbencil)-[2-(pirimidin-2-iloxi)-5-trifluorometilbencil]amino)pirimidin-5-iloxi)butírico (96 mg). MS (m/z): 676 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

(1) Se disuelven 4-{2-[(3,5-bis(trifluorometilbencil)-(2-hidroxi-5-trifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (3 g) y piridina (580 µl) en cloruro de metileno (45 ml) y se añade anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (1,2 ml) bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo, y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→4:1), para obtener 4-{2-[(3,5-bis(trifluorometilbencil)-(2-trifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (3,44 g). MS (m/z): 758 [M+H]⁺.

(2) Se disuelve 4-{2-[(3,5-bis(trifluorometilbencil)-(2-trifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (200 mg) en 1,4-dioxano (3 ml) y se añaden borato de fenilo (64 mg), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y diclorometano (22 mg) y carbonato de cesio (172 mg), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante la noche. Se añaden a la solución de reacción agua y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1-17:3), para obtener 4-{2-[(3,5-bis(trifluorometilbencil)-(4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (192 mg). MS (m/z): 686 [M+H]⁺.

(3) Se disuelve 4-{2-[(3,5-bis(trifluorometilbencil)-(4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-2-ilmetil}amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (185 mg) en etanol (4 ml) y se añade una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (1 ml), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden a la solución de reacción ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 1:0→19:1), para obtener ácido 4-{2-[(3,5-bis(trifluorometilbencil)-(4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butírico (160 mg). Se disuelve el ácido 4-{2-[(3,5-bis(trifluorometilbencil)-(4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butírico resultante (160 mg) en etanol (1 ml) y se añade una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (245 µl) y se concentra a presión reducida, para obtener la sal sódica del ácido 4-{2-[(3,5-bis(trifluorometilbencil)-(4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butírico (158 mg). MS (m/z): 656 [M-Na]⁻.

Ejemplo 28

(1) Se disuelven 2-[[[(3,5-bis(trifluorometilbencil)-(5-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)amino]metil]-4-trifluorometilfenol (300 mg) y piridina (50 µl) en cloruro de metileno (5 ml) y se añade anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (104 µl) bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo, y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 a 7:3), para obtener éster 2-[[[(3,5-bis(trifluorometilbencil)-(5-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)amino]metil]-4-trifluorometilfenílico del ácido trifluorometanosulfónico (330 mg). MS (m/z): 713 [M+H]⁺.

(2) Se disuelve el éster 2-[[[(3,5-bis(trifluorometilbencil)-(5-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)amino]metil]-4-trifluorometilfenílico del ácido trifluorometanosulfónico (200 mg) en 1,4-dioxano (3 ml) y se añaden borato de fenilo (69 mg), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y diclorometano (23 mg) y carbonato de cesio (183 mg), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 1 día. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden agua y acetato de etilo, y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (hexanos:acetato de etilo = 19:1→4:1), para obtener (3,5-bis(trifluorometilbencil)-(5-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-(4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amina (52 mg). MS (m/z): 641 [M+H]⁺.

Ejemplos 72, 73, 75

5 Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar al Ejemplo 26 para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 1.

Tabla 1

Ej. N°	A ²⁻	-R ²	Propiedades físicas, etc.
25			MS (m/z): 676 [M+H] ⁺
26			MS (m/z): 656 [M-Na] ⁻
28			MS (m/z): 641 [M+H] ⁺
72			MS (m/z): 659 [M+H] ⁺
73			MS (m/z): 657 [M-Na] ⁻
75			MS (m/z): 730 [M+H] ⁺

10 Ejemplos 91 a 102

Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar al Ejemplo 26 para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 8.

Tabla 8

15

Ej. N°	A ²⁻	-R ²	Propiedades físicas, etc.
91			MS (m/z): 688 [M+H] ⁺
92			MS (m/z): 720 [M+H] ⁺
93			MS (m/z): 893/695 [M+H] ⁺
94			MS (m/z): 698 [M-Na] ⁻
95			MS (m/z): 717 [M-Na] ⁻

96			MS (m/z): 718 [M+H] ⁺
97			MS (m/z): 686 [M+H] ⁺
98			MS (m/z): 683 [M+H] ⁺
99			MS (m/z): 699 [M-Na] ⁻
100			MS (m/z): 690 [M+H] ⁺
101			MS (m/z): 716 [M-Na] ⁻
102			MS (m/z): 687 [M-Na] ⁻

Ejemplo 103

5 (1) Se disuelve 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(2-trifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (1,0 g) en 1,4-dioxano (10 ml) y se añaden complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y diclorometano (216 mg), bis(pinacolato)diboro (670 mg) y acetato de potasio (389 mg) y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante la noche. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden acetato de etilo y agua, y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→4:1), para obtener 4-(2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-2-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometilbencil]amino]pirimidin-5-iloxi)butirato de etilo (805 mg). MS (m/z): 736 [M+H]⁺.

15 (2) Se disuelve 4-(2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-2-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometilbencil]amino]pirimidin-5-iloxi)butirato de etilo (200 mg) en 1,4-dioxano (4 ml) y se añaden 2-bromo-4-metilpiridina (70 mg), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y diclorometano (22 mg) y carbonato de cesio (133 mg) y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 5 días. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden acetato de etilo y agua, y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→4:1), para obtener 4-(2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-2-(4-metilpiridin-2-il)-5-trifluorometilbencil]amino]pirimidin-5-iloxi)butirato de etilo (85 mg). MS (m/z): 701 [M+H]⁺.

25 (3) Se disuelve 4-(2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-2-(4-metilpiridin-2-il)-5-trifluorometilbencil]amino]pirimidin-5-iloxi)butirato de etilo (85 mg) en etanol (4 ml) y se añade una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (1 ml), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añaden a la solución de reacción ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 1:0→23:2), para obtener ácido 4-(2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-2-(4-metilpiridin-2-il)-5-trifluorometilbencil]amino]pirimidin-5-iloxi)butírico (68 mg). Se disuelve el ácido carboxílico resultante en etanol (1 ml) y se añade una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (101 μl), y se concentra la solución de reacción a presión reducida, para obtener sal sódica del ácido 4-(2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-2-(4-metilpiridin-2-il)-5-trifluorometilbencil]amino]pirimidin-5-iloxi)butírico (69 mg). MS (m/z): 671 [M-Na]⁻.

Ejemplos 104 a 112

Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar al Ejemplo 103 para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 9.

Tabla 9

Ej. N°	A ²⁻	-R ²	Propiedades físicas, etc.
103			MS (m/z): 671 [M-Na] ⁻
104			MS (m/z): 686 [M-Na] ⁻
105			MS (m/z): 671 [M-Na] ⁻
106			MS (m/z): 734 [M-Na] ⁻
107			MS (m/z): 714 [M-Na] ⁻
108			MS (m/z): 718 [M-Na] ⁻
109			MS (m/z): 718 [M-Na] ⁻
110			MS (m/z): 720 [M+H] ⁺
111			MS (m/z): 716 [M-Na] ⁻
112			MS (m/z): 727 [M-Na] ⁻

5 Ejemplo 113

(1) Se disuelve éster 2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)amino]metil]-4-trifluorometilfenílico del ácido trifluorometanosulfónico (1,19 g) en 1,4-dioxano (10 ml) y se añaden complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y diclorometano (273 mg), bis(pinacolato)diboro (848 mg) y acetato de potasio (492 mg), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante la noche. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden agua y acetato de etilo, y se eliminan los materiales insolubles por filtración a través de Celite™. Se separa el filtrado y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→7:3), para obtener (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-[2-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometilbencil]amina (648 mg). MS (m/z): 691 [M+H]⁺.

(2) Se disuelve (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)-[2-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometilbencil]amina (250 mg) en 1,4-dioxano (5 ml) y se le añaden 4-cloro-2-trifluorometilpirimidino-5-carboxilato de etilo (140 mg), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio diclorometano (30 mg) y carbonato de cesio (177 mg), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante la noche. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden agua y acetato de etilo, y se eliminan los

materiales insolubles por filtración a través de Celite™. Se separa el filtrado y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→4:1), para obtener 4-(2-
5-
{[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)amino]metil}-4-trifluorometilfenil)-2-trifluorometilpirimidino-5-carboxilato de etilo (199 mg). MS (m/z): 783 [M+H]⁺.

(3) Se disuelve 4-(2-
10-
{[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)amino]metil}-4-trifluorometilfenil)-2-trifluorometilpirimidino-5-carboxilato de etilo (194 mg) en etanol (4 ml) y se añade una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (1 ml), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden a la solución de reacción ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 1:0→7:3), para obtener ácido 4-(2-
15-
{[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)amino]metil}-4-trifluorometilfenil)-2-trifluorometilpirimidino-5-carboxílico (165 mg). MS (m/z): 755 [M+H]⁺.

Ejemplo 114

(1) Se disuelve 4-(2-
20-
{[(3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometilbencil]amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (300 mg) en 1,4-dioxano (5 ml) y se añaden 4-cloro-5-metoxi-2-metilsulfanilpirimidina (117 mg), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y diclorometano (33 mg) y carbonato de cesio (199 mg), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante la noche. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden cloroformo y agua, y se eliminan los materiales insolubles por filtración a través de Celite™. Se separa el filtrado y se seca la capa orgánica y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice
25-
(hexano:acetato de etilo = 9:1→7:3), para obtener 4-(2-
{[(3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(5-metoxi-2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-5-trifluorometilbencil]amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (165 mg). MS (m/z): 764 [M+H]⁺.

(2) Se disuelve 4-(2-
30-
{[(3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(5-metoxi-2-metilsulfanilpirimidin-4-il)-5-trifluorometilbencil]amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (162 mg) en cloroformo (5 ml) y se añade ácido m-cloroperbenzoico (70%) (63 mg), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añaden a la solución de reacción una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y cloroformo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:0→19:1), para obtener 4-(2-
35-
{[(3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(2-metanosulfinil-5-metoxipirimidin-4-il)-5-trifluorometilbencil]amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (143 mg). MS (m/z): 780 [M+H]⁺.

(3) Se disuelve 4-(2-
40-
{[(3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(2-metanosulfinil-5-metoxipirimidin-4-il)-5-trifluorometilbencil]amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (139 mg) en metanol (5 ml) y se añade metóxido de sodio (48 mg), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se le añade después metóxido de sodio (48 mg), y se agita la mezcla durante la noche. Se concentra la solución de reacción a presión reducida y se añaden al residuo agua y acetato de etilo, y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:3→1:1), para obtener 4-(2-
45-
{[(3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(2,5-dimetoxipirimidin-4-il)-5-trifluorometilbencil]amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de metilo (54 mg). MS (m/z): 734 [M+H]⁺.

(4) Se disuelve 4-(2-
50-
{[(3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(2,5-dimetoxipirimidin-4-il)-5-trifluorometilbencil]amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de metilo (52 mg) en metanol (4 ml) y se añade una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (1 ml), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añaden a la solución de reacción ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 1:0→9:1), para obtener ácido 4-(2-
55-
{[(3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(2,5-dimetoxipirimidin-4-il)-5-trifluorometilbencil]amino]pirimidin-5-iloxi}butírico (49 mg). MS (m/z): 720 [M+H]⁺.

Ejemplo 115

(1) Se disuelve éster 2-
60-
{[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)amino]metil}-4-trifluorometilfenílico del ácido trifluorometanosulfónico (620 mg) en 1,4-dioxano (10 ml) y se añaden ácido 2-benciloxifenilborónico (398 mg), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y diclorometano (142 mg) y carbonato de cesio (567 mg), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante la noche. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden agua y acetato de etilo, y se eliminan los materiales insolubles por filtración a través de Celite™. Se separa el filtrado y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se

seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→4:1), para obtener (2'-benciloxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)-(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)amina (617 mg). MS (m/z): 747 [M+H]⁺.

5 (2) Se disuelve (2'-benciloxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)-(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)amina (606 mg) en etanol (10 ml) y se añade paladio al 10%-carbono (100 mg), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se elimina el catalizador por filtración y se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→7:3), para obtener 2'-[[[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)amino]metil]-4'-trifluorometilbifenil-2-ol (374 mg). MS (m/z): 657 [M+H]⁺.

Ejemplo 116

15 (1) Se disuelve 2'-[[[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)amino]metil]-4'-trifluorometilbifenil-2-ol (150 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y se añaden 4-bromobutirato de etilo (50 µl) y carbonato de potasio (47 mg), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y a 80°C durante 2 horas. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden agua y acetato de etilo, y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (hexano:acetato de etilo=19:1→4:1), para obtener 4-(2'-[[[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)amino]metil]-4'-trifluorometilbifenil-2-iloxi)butirato de etilo (163 mg). MS (m/z): 771 [M+H]⁺.

20 (2) Se disuelve 4-(2'-[[[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)amino]metil]-4'-trifluorometilbifenil-2-iloxi)butirato de etilo (157 mg) en etanol (4 ml) y se añade una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (1 ml), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden a la solución de reacción ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 1:0→9:1), para obtener ácido 4-(2'-[[[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)amino]metil]-4'-trifluorometilbifenil-2-iloxi)butírico (146 mg). Se disuelve el ácido carboxílico resultante en etanol (1 ml) y se añade una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (197 µl), y se concentra la solución de reacción a presión reducida, para obtener la sal sódica del ácido 4-(2'-[[[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-morfolin-4-ilpirimidin-2-il)amino]metil]-4'-trifluorometilbifenil-2-iloxi)butírico (146 mg). MS (m/z): 741 [M-Na]⁺.

35 Ejemplo 117

(1) Se disuelve 2-cloro-5-(trifluorometil)benzaldehído (12,00 g) en tolueno (200 ml) y se desgasifica la mezcla a presión reducida. Se añaden a esta solución tetrakis(trifenilfosfina)paladio (13,29 g), ácido 5-isopropil-2-metoxibencenoborónico (14,51 g), etanol (26 ml), agua destilada (13 ml) y una solución acuosa 2M de carbonato de sodio (57,5 ml) y se desgasifica la mezcla a presión reducida y se calienta a 85°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agita durante la noche. Se deja que la solución de reacción se enfríe hasta la temperatura ambiente y se le añade una solución salina saturada, y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1→19:1), para obtener 5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-carbaldehído (14,25 g). MS (m/z): 323 [M+H]⁺.

(2) Se disuelve 5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-carbaldehído (5,0 g) en 1,2-dicloroetano (20 ml) y se añaden 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (3,8 g), ácido acético (1,1 ml) y triacetoxi-borohidruo de sodio (4,0 g), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añade a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae la mezcla con cloroformo. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1), para obtener (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amina (7,2 g). MS (m/z): 550 [M+H]⁺.

55 (3) Se disuelve (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amina (3,0 g) en tolueno (20 ml) y se añaden 5-bromo-2-cloropirimidina (1,6 g) y N,N-diisopropiletilamina (1,4 ml), y se calienta la mezcla a reflujo durante la noche. Se deja que la solución de reacción se enfríe hasta la temperatura ambiente y se le añade agua, y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 40:1), para obtener (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-bromopirimidin-2-il)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amina (2,6 g). MS (m/z): 708/706 [M+H]⁺.

(4) Se disuelve (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-bromopirimidin-2-il)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amina (1,2 g) en N,N-dimetilformamida (6 ml) y se añaden acetato de paladio (II) (76 mg), 1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno (376 mg), etanol (4,0 ml) y trietilamina (4,8 ml), y se agita la mezcla bajo monóxido de carbono a 90°C durante la noche. Se deja que la solución de reacción se enfríe hasta la temperatura ambiente y se le añade agua, y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:1→10:1), para obtener 2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidino-5-carboxilato de etilo (1,1 g). MS (m/z): 700 [M+H]⁺.

(5) Se disuelve 2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidino-5-carboxilato de etilo (1,1 g) en un solvente mixto de etanol (18 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) y se añade una solución acuosa 2M de hidróxido de sodio (3 ml), y se agita la mezcla a 50°C durante 1 hora y media. Se concentra la solución de reacción a presión reducida y se le añade ácido clorhídrico 1N, y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 25:1), para obtener ácido 2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidino-5-carboxílico (700 mg). MS (m/z): 672 [M+H]⁺.

Ejemplo 119

(1) Se disuelve (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-bromopirimidin-2-il)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amina (1,06 g) en sulfóxido de dimetilo (5 ml) y se desgasifica la mezcla y se añaden dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (61 mg), acetato de potasio (442 mg) y bis(pinacolato)diboro (571 mg). Se desgasifica la mezcla y se calienta a 80°C bajo un flujo de nitrógeno y se agita durante 45 minutos. Se deja que la solución de reacción se enfríe hasta la temperatura ambiente y se le añade una solución salina saturada, y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica dos veces con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo resultante en tetrahidrofurano (5 ml) y se añade gota a gota una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (1,5 ml) bajo refrigeración con hielo, y se agita a la misma temperatura durante 1 hora y media. Se añade a la mezcla de reacción gota a gota una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio bajo refrigeración con hielo y se añade una solución salina saturada, y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1→3:1), para obtener 2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-ol (866 mg). MS (m/z): 644 [M+H]⁺.

(2) Se disuelve 2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-[4-(ciclopropilmetilpropilamino)-2-metoxipirimidin-5-ilmetil]amino]pirimidin-5-ol (300 mg) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y se añaden carbonato de potasio (193 mg) y 4-bromobutironitrilo (139 µl), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añade a la mezcla de reacción una solución salina saturada y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica dos veces con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 17:3→3:1), para obtener 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butironitrilo (308 mg). MS (m/z): 711 [M+H]⁺.

Ejemplo 120

Se disuelve 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butironitrilo (240 mg) en N,N-dimetilformamida (7,5 ml) y se desgasifica la mezcla, y se añaden azida sódica (220 mg) y cloruro de amonio (181 mg) y se calienta la mezcla a 110°C y se agita durante la noche. Se deja que la solución de reacción se enfríe hasta la temperatura ambiente y se le añaden una solución salina saturada y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica dos veces con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1→19:1), para obtener (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)-{5-[3-(1H-tetrazol-5-il)propoxi]pirimidin-2-il}amina (127 mg). MS (m/z): 754 [M+H]⁺.

Ejemplo 121

(1) Se disuelve 2-[(2-benciloxi-5-trifluorometilbencil)-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-ol (1,33 g) en tetrahidrofurano (20 ml) y se añaden 2-metilsulfaniletanol (290 µl), trifenilfosfina (870 mg) y una solución al 40% de azodicarboxilato de dietilo/tolueno (1,5 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añaden a la solución de reacción agua y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1→9:1), para obtener (2-

benciloxi-5-trifluorometilbencil)-(3,5-bistrifluorometilbencil)-[5-(2-metilsulfaniletoxi)pirimidin-2-il]amina (1,21 g). MS (m/z): 676 [M+H]⁺.

5 (2) Se disuelve (2-benciloxi-5-trifluorometilbencil)-(3,5-bistrifluorometilbencil)-[5-(2-metilsulfaniletoxi)pirimidin-2-il]amina (1,21 g) en cloroformo (15 ml) y se añade ácido m-cloroperbenzoico (75%) (906 mg), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden a la solución de reacción una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y cloroformo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por
10 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→7:3), para obtener (2-benciloxi-5-trifluorometilbencil)-(3,5-bistrifluorometilbencil)-[5-(2-metanosulfoniletoxi)pirimidin-2-il]amina (1,09 g). MS (m/z): 708 [M+H]⁺.

15 (3) Se disuelve (2-benciloxi-5-trifluorometilbencil)-(3,5-bistrifluorometilbencil)-[5-(2-metanosulfoniletoxi)pirimidin-2-il]amina (1,07 g) en etanol (15 ml) y se añade paladio al 10%-carbono (320 mg), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 7 horas. Se elimina el catalizador por filtración y se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1), para obtener 2-((3,5-bistrifluorometilbencil)-[5-(2-metanosulfoniletoxi)pirimidin-2-il]amino)metil)-4-trifluorometilfenol (400 mg). MS (m/z): 618 [M+H]⁺.

20 (4) Se disuelven 2-((3,5-bistrifluorometilbencil)-[5-(2-metanosulfoniletoxi)pirimidin-2-il]amino) metil)-4-trifluorometilfenol (400 mg) y piridina (79 µl) en cloruro de metileno (10 ml) y se añade anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (163 µl) bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 30 minutos. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se agita durante 50 minutos, y se le añade anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (81 µl), y se agita la mezcla durante 10 minutos.
25 Se añaden una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1→2:1), para obtener éster 2-((3,5-bistrifluorometilbencil)-[5-(2-metanosulfoniletoxi)pirimidin-2-il]amino)metil)-4-trifluorometilfenílico del ácido trifluorometanosulfónico (386 mg). MS (m/z): 750 [M+H]⁺.

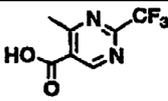
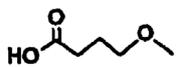
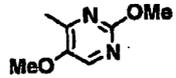
30 (5) Se disuelve éster 2-((3,5-bistrifluorometilbencil)-[5-(2-metanosulfoniletoxi)pirimidin-2-il]amino)metil)-4-trifluorometilfenílico del ácido trifluorometanosulfónico (110 mg) en 1,4-dioxano (2 ml) y se añaden ácido 2,4-dimetoxipirimidino-5-borónico (70 mg), acetato de paladio (13,2 mg), 1,1'-bis(di-terc-butilfosfina)ferroceno (28 mg) y fosfato tripotásico (62 mg), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 4 horas. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden acetato de etilo y agua, y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1), para obtener (3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-5-trifluorometilbencil]-[5-(2-metanosulfoniletoxi)pirimidin-2-il]amina (34 mg). MS (m/z): 740 [M+H]⁺.

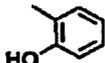
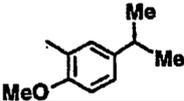
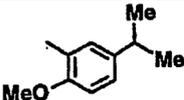
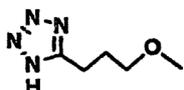
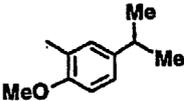
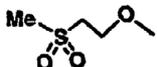
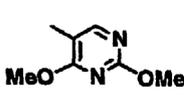
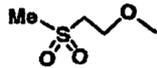
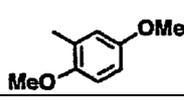
40 Ejemplo 122

Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 121 para obtener el compuesto enumerado en la Tabla 10.

Tabla 10

45

Ej. N°	A ² -	-R ²	Propiedades físicas, etc.
113			MS (m/z): 755 [M+H] ⁺
114			MS (m/z): 720 [M+H] ⁺

115			MS (m/z): 657 [M+H] ⁺
116			MS (m/z): 741 [M-Na] ⁻
117			MS (m/z): 672 [M+H] ⁺
119			MS (m/z): 711 [M+H] ⁺
120			MS (m/z): 754 [M+H] ⁺
121			MS (m/z): 740 [M+H] ⁺
122			MS (m/z): 738 [M+H] ⁺

Ejemplo 123

- 5 (1) Se disuelve 4-(2-((3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(6-isopropenil-3-metoxipiridin-2-il)-5-trifluorometilbencil]amino)pirimidin-5-iloxi)butirato de etilo (76 mg) en etanol (5 ml) y se añade paladio al 10%-carbono (15 mg), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 horas. Se elimina el catalizador por filtración y se concentra el filtrado a presión reducida, para obtener 4-(2-((3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(6-isopropil-3-metoxipiridin-2-il)-5-trifluorometilbencil]amino)pirimidin-5-iloxi)butirato de etilo (70 mg). MS (m/z): 759 [M+H]⁺.
- 10 (2) Se disuelve 4-(2-((3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(6-isopropil-3-metoxipiridin-2-il)-5-trifluorometilbencil] amino)pirimidin-5-iloxi)butirato de etilo (70 mg) en etanol (2 ml) y se añade una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (0,5 ml), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añaden a la solución de reacción ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por
- 15 cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 1:0→9:1), para obtener ácido 4-(2-((3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(6-isopropil-3-metoxipiridin-2-il)-5-trifluorometilbencil]amino)pirimidin-5-iloxi)butírico (62 mg). Se disuelve el ácido carboxílico resultante en etanol (1 ml) y se añade una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (85 µl), y se concentra la solución de reacción a presión reducida, para obtener la sal sódica del ácido 4-(2-((3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(6-isopropil-3-metoxipiridin-2-il)-5-trifluorometilbencil]amino)pirimidin-5-iloxi)butírico
- 20 (729 mg). MS (m/z): 729 [M-Na]⁻.

Ejemplo 124

- 25 (1) Se disuelve 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(2-hidroxi-5-trifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (300 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se añaden hidruro de sodio (60%) (29 mg) y 4,6-dicloropirimidina (107 mg) bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla durante 30 minutos y se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente, y se le añade 4,6-dicloropirimidina (107 mg) y se agita la mezcla durante 30 minutos. Se añaden a la solución de reacción agua y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el
- 30 residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 49:1→17:1), para obtener 4-(2-((3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)-5-trifluorometilbencil]amino)pirimidin-5-iloxi)butirato de etilo (244 mg). MS (m/z): 738/740 [M+H]⁺.
- 35 (2) Se disuelve 4-(2-((3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(6-cloropirimidin-4-iloxi)-5-trifluorometilbencil]amino)pirimidin-5-iloxi)butirato de etilo (170 mg) en tolueno (5 ml) y se añaden diisopropiletilamina (136 µl) y una solución 2,0 M de

dimetilamina/tetrahidrofurano (0,4 ml), y se agita la mezcla a 50°C durante 1 día. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden una solución acuosa de ácido cítrico y acetato de etilo, y se separa la mezcla. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1→2:1), para obtener 4-(2-((3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(6-dimetilaminopirimidin-4-iloxi)-5-trifluorometilbencil]amino)pirimidin-5-iloxi)butirato de etilo (115 mg). MS (m/z): 747 [M+H]⁺.

(3) Se disuelve 4-(2-((3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(6-dimetilaminopirimidin-4-iloxi)-5-trifluorometilbencil]amino)pirimidin-5-iloxi)butirato de etilo (110 mg) en etanol (5 ml) y se añade una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (1 ml), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden a la solución de reacción ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 1:0→9:1), para obtener ácido 4-(2-((3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-(6-dimetilaminopirimidin-4-iloxi)-5-trifluorometilbencil]amino)pirimidin-5-iloxi)butírico (107 mg). MS (m/z): 719 [M+H]⁺.

Ejemplo 125

Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 124 para obtener el compuesto enumerado en la Tabla 11.

Tabla 11

Ej. N°	A ²⁻	R ²	Propiedades físicas, etc.
123			MS (m/z): 729 [M-Na] ⁻
124			MS (m/z): 719 [M+H] ⁺
125			MS (m/z): 733 [M+H] ⁺

Ejemplo 127

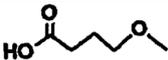
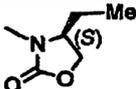
(1) Se disuelve 4-(2-((3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-((S)-1-hidroximetilpropilamino)-5-trifluorometilbencil]amino)pirimidin-5-iloxi)butirato de etilo (102 mg) en cloruro de metileno (1,5 ml) y se añade trietilamina (31 μl), seguido de adición de trifosgeno (17 mg), bajo refrigeración con agua, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añade a la mezcla de reacción una solución salina saturada y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 9:1→7:3), para obtener 4-(2-((3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-((S)-4-etil-2-oxooxazolidin-3-il)-5-trifluorometilbencil]amino)pirimidin-5-iloxi)butirato de etilo (94 mg). MS (m/z): 723 [M+H]⁺.

(2) Se disuelve 4-(2-((3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-((S)-4-etil-2-oxooxazolidin-3-il)-5-trifluorometilbencil] amino)pirimidin-5-iloxi) butirato de etilo (90 mg) en un solvente mixto de metanol (0,5 mL) y tetrahidrofurano (1 ml) y se añade una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio (0,5 mL), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se acidifica la mezcla de reacción con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice

(cloroformo:metanol = 1:0→97:3), para obtener ácido 4-(2-((3,5-bistrifluorometilbencil)-[2-((S)-4-etil-2-oxazolidin-3-il)-5-trifluorometilbencil]amino)pirimidin-5-iloxi)butírico (64 mg). MS (m/z): 695 [M+H]⁺.

Tabla 12

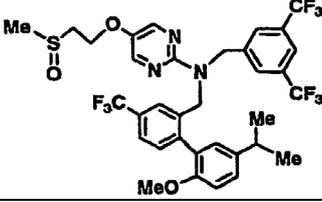
5

Ej. N°	A ²⁻	-R ²	Propiedades físicas, etc.
127			MS (m/z): 695 [M+H] ⁺

Ejemplo 128

- (1) Se disuelve 2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-ol (300 mg) en tetrahidrofurano (2 mL) y se añaden 2-(metiltio)etanol (162 μl) y trifetilfosfina (488 mg), y se añade gota a gota una solución al 40% de azodicarboxilato de dietilo/tolueno (424 μl) bajo refrigeración con agua, y se agita la mezcla a 50°C durante la noche. Se vuelven a añadir 2-(metiltio)etanol (243 μl) y trifetilfosfina (244 mg) y se añade gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (361 μl) bajo refrigeración con agua, y se agita la mezcla a 60°C durante 2 horas. Se añade a la mezcla de reacción una solución salina saturada y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1→9:1), para obtener (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)-[5-(2-metilsulfaniletotoxi)pirimidin-2-il]amina (300 mg). MS (m/z): 718 [M+H]⁺
- (2) Se disuelve (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)-[5-(2-metilsulfaniletotoxi)pirimidin-2-il]amina (296 mg) en cloroformo (3 ml) y se añade ácido m-cloroperbenzoico (152 mg), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade a la solución de reacción una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos y se extrae con cloroformo, y se lava la capa orgánica sucesivamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→2:1 y cloroformo:metanol = 97:3→19:1), para obtener (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)-[5-(2-metanosulfoniletotoxi)pirimidin-2-il]amina (203 mg) (MS (m/z): 750 [M+H]⁺) y (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)-[5-(2-metanosulfoniletotoxi)pirimidin-2-il]amina (65 mg) (MS (m/z): 734 [M+H]⁺).

Tabla 13

Ej. N°		Propiedades físicas, etc.
128		MS (m/z): 750 [M+H] ⁺
		MS (m/z): 734 [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 131

(1) Se disuelve 5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-carbaldehído (3,00 g) en etanol (40 ml) y se añaden cloruro de hidroxilamonio (1,29 g) y acetato de sodio (1,53 g), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 1 hora y media. Se concentra la solución de reacción a presión reducida y se le añade una solución salina saturada, y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo resultante (3,3 g) en metanol (40 ml) y se le añade níquel Raney (5 g), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se elimina el níquel Raney por filtración y se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 1:0→119:1), para obtener C-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-il)metilamina (1,57 g). MS (m/z): 324 [M+H]⁺.

(2) Se disuelve C-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-il)metilamina (1,54 g) en tolueno (25 ml) y se añaden 4-(2-cloropirimidin-5-iloxi)butirato de terc-butilo (1,96 g), acetato de paladio (II) (195 mg), (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (543 mg), yoduro de tetra-n-butilamonio (359 mg) y terc-butóxido de sodio (560 mg), y se agita la mezcla bajo un flujo de nitrógeno a 85°C durante la noche. Se deja que la solución de reacción se enfríe hasta la temperatura ambiente y se le añade una solución salina saturada, y se extrae la mezcla con acetato de etilo y se seca la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 47:3→3:1), para obtener 4-{2-[(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de terc-butilo (895 mg). MS (m/z): 560 [M+H]⁺.

(3) Se disuelve 4-{2-[(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de terc-butilo (180 mg) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) y se añade 1,3-dicloro-5-clorometilbenceno (252 mg), seguido de adición de hidruro de sodio (60%) (34 mg), bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade a la solución de reacción una solución salina saturada y se extrae la mezcla con acetato de etilo, y se seca la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→9:1), para obtener 4-{2-[(3,5-diclorobencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de terc-butilo (184 mg). MS (m/z): 720/718 [M+H]⁺.

(4) Al 4-{2-[(3,5-diclorobencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de terc-butilo (180 mg), se le añade una solución de ácido clorhídrico 4N/dioxano (2 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añade a la mezcla de reacción una solución salina saturada y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 1:0→19:1), para obtener ácido 4-{2-[(3,5-diclorobencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butírico (136 mg). MS (m/z): 664/662 [M+H]⁺.

Ejemplo 133

Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar al Ejemplo 131 para obtener el compuesto enumerado en la Tabla 15.

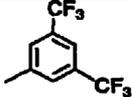
Tabla 15

Ej. N°	A ²⁻	-R ²	Propiedades físicas, etc.
131			MS (m/z): 662/664[M+H] ⁺
133			MS (m/z): 685 [M-Na] ⁻

Ejemplo 134

- (1) Se añaden a tolueno (1 ml) 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (62 mg) y acetato de paladio (II) (16 mg) y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añade al solvente mixto la solución mixta de 4-{2-[(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de terc-butilo (200 mg), 1-bromo-3,5-bistrifluorometilbenceno (126 mg) y tolueno (1,5 ml) y se desgasifica la mezcla a presión reducida y se le añade terc-butóxido de sodio (51 mg), y se agita la mezcla bajo un flujo de nitrógeno a 80°C durante la noche. Se deja que la solución de reacción se enfríe hasta la temperatura ambiente y se le añade una solución salina saturada, y se extrae la mezcla con acetato de etilo y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1), para obtener 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilfenil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetilamino)pirimidin-5-iloxi]butirato de terc-butilo (204 mg). MS (m/z): 772 [M+H]⁺.
- (2) Se añade a 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilfenil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de terc-butilo (197 mg) ácido clorhídrico 4N en dioxano (2,5 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade a la mezcla de reacción una solución salina saturada y se extrae la mezcla con acetato de etilo, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 1:0→19:1), para obtener ácido 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilfenil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butírico (104 mg). MS (m/z): 716 [M+H]⁺.

Tabla 16

Ej. N°	A ²⁻	-R ¹	Propiedades físicas, etc.
134			MS (m/z): 716 [M+H] ⁺

25

Ejemplo 136

- (1) Se trata (2-benciloxi-3-cloro-5-trifluorometilbencil)-(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-bromopirimidin-2-il)amina (que se prepara tratando el correspondiente compuesto de partida del mismo modo que en el Ejemplo 23 (1)-(2)) (700 mg) de un modo similar al Ejemplo 87 (1), para obtener piperidino-4-carboxilato de 1-{2-[(2-benciloxi-3-cloro-5-trifluorometilbencil)-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-il}etilo (422 mg). MS (m/z): 775/777 [M+H]⁺.
- (2) Se trata 1-{2-[(2-benciloxi-3-cloro-5-trifluorometilbencil)-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-il}piperidino-4-carboxilato de etilo (412 mg) de un modo similar al Ejemplo 23 (5), para obtener 1-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(3-cloro-2-hidroxi-5-trifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-il}piperidino-4-carboxilato de etilo (277 mg). MS (m/z): 685/687 [M+H]⁺.
- (3) Se trata 1-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(3-cloro-2-hidroxi-5-trifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-il}piperidino-4-carboxilato de etilo (274 mg) con el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 26, para obtener ácido 1-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(6-cloro-3'-isopropil-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-il}piperidino-4-carboxílico (180 mg). MS (m/z): 759/761 [M+H]⁺.

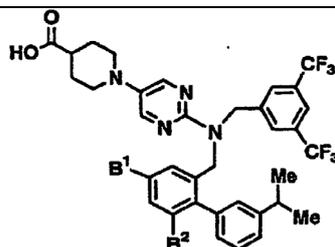
40

Ejemplo 137

Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 136 para obtener el compuesto enumerado en la Tabla 17.

Tabla 17

Ej. N°	B ¹ -	B ² -	Propiedades físicas, etc.
136	F ₃ C-	Cl-	MS(m/z): 769/761 [M+H] ⁺
137	H-	F ₃ C-	MS (m/z): 725 [M+H] ⁺

**Ejemplo 138**

5 (1) Se trata (2-benciloxi-3-cloro-5-trifluorometilbencil)-(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-bromopirimidin-2-il)amina (2,11 g) de un modo similar al Ejemplo 23(3)-(5), para obtener 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(3-cloro-2-hidroxi-5-trifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (163 mg). MS (m/z): 660/662 [M+H]⁺.

10 (2) Se trata 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(3-cloro-2-hidroxi-5-trifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (160 mg) con el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 26, para obtener la sal sódica del ácido 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(6-cloro-3'-isopropil-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butírico (87 mg). MS (m/z): 762/764 [M-Na]⁻.

Ejemplo 139

15 (1) Se trata (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-bromopirimidin-2-il)-(5'-isopropil-4,5,2'-trimetoxibifenil-2-ilmetil)amina (que se prepara de un modo similar al Ejemplo 117(1)-(3)) (532 mg) con el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 2(4), para obtener 2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-4,5,2'-trimetoxibifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-ol (371 mg). MS (m/z): 636 [M+H]⁺.

20 (2) Se trata 2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-4,5,2'-trimetoxibifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-ol (160 mg) de un modo similar al Ejemplo 2(5)-(6), para obtener la sal sódica del ácido 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-4,5,2'-trimetoxibifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butírico (128 mg). MS (m/z): 720 [M-Na]⁻.

Ejemplo 140

25 (1) Se disuelve 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(2-hidroxi-5-trifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (1,39 g) en cloroformo (20 ml) y se añade N-bromosuccinimida (475 mg), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentra la solución de reacción a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→4:1), para obtener 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(3-bromo-2-hidroxi-5-trifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (1,29 g). MS (m/z): 704/706 [M+H]⁺.

30 (2) Se disuelven 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(3-bromo-2-hidroxi-5-trifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (1,29 g) y piridina (220 µl) en cloruro de metileno (15 ml) y se añade anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (460 µl) bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C durante 45 minutos. Se añaden a la solución de reacción una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→4:1), para obtener 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(3-bromo-2-trifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (907 mg). MS (m/z): 836/838 [M+H]⁺.

35 (3) Se disuelve 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(3-bromo-2-bifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (300 mg) en 1,4-dioxano (4 ml) y se añaden complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y diclorometano (58 mg), ácido metilbórico (32 mg) y carbonato de cesio (175 mg), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 3 días. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1-17:3), para obtener el producto bruto, que contiene 4-{2-

[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(3-metil-2-trifluorometanosulfonilo-5-trifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (207 mg). Se disuelve el producto bruto resultante (200 mg) en 1,4-dioxano (4 ml) y se añaden complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio y diclorometano (42 mg), borato de 5-isopropil-2-metoxifenilo (150 mg) y carbonato de cesio (127 mg), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante la noche. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 49:1→17:3), seguida de cromatografía por permeación de gel (JAIGEL; cloroformo), para obtener 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-6-metil-4-trifluorometilbifenil-2-butirato de etilo (20 mg). MS (m/z): 772 [M+H]⁺.

(4) Se disuelve 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-6-metil-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (20 mg) en etanol (2 ml) y se añade una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (0,5 ml), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añaden a la solución de reacción ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 1:0→9:1), para obtener ácido 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-6-metil-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butírico (21 mg). Se disuelve el ácido carboxílico resultante en etanol (1 ml) y se añade una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (28 µl), y se concentra la solución de reacción a presión reducida, para obtener la sal sódica del ácido 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-6-metil-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butírico (19 mg). MS (m/z): 742 [M-Na]⁻.

Tabla 18

Ej. N°	B ³ -	B ⁴ -	B ⁵ -	Propiedades físicas, etc.
138	F ₃ C-	H-	Cl-	MS (m/z): 762/764 [M-Na] ⁻
139	MeO-	MeO-	H-	MS (m/z): 720 [M-Na] ⁻
140	F ₃ C-	H-	Me-	MS (m/z): 742 [M-Na] ⁻

Ejemplo 142

(1) Se disuelve 4-(2-cloropirimidin-5-iloxi)butirato de terc-butilo (5,0 g) en tolueno (100 ml) y se añaden acetato de paladio (412 mg) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (1,26 g), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 1 hora. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden 3,5-bistrifluorometilbencilamina (5,35 g) y terc-butóxido de sodio (3,88 g), y se agita la mezcla a 35°C durante 2 horas. Se añaden acetato de etilo y agua y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→2:1) y cromatografía en columna de NH-gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1→2:1), para obtener 4-[2-(3,5-bistrifluorometilbencilamino)pirimidin-5-iloxi]butirato de terc-butilo (5,59 g). MS (m/z): 480 [M+H]⁺.

(2) Se disuelve (2-bromo-4,5-dimetoxifenil)metanol (2,47 g) en cloruro de metileno (30 ml) y se añade cloruro de tionilo (875 µl), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentra la solución de reacción a presión reducida y se le añade hexano, y se filtra el cristal resultante, para obtener 1-bromo-2-clorometil-4,5-dimetoxibenceno (2,25 g). MS (m/z): 229/231.

(3) Se disuelve 4-[2-(3,5-bistrifluorometilbencilamino)pirimidin-5-iloxi]butirato de terc-butilo (100 mg) en DMF (1 ml) y se añade hidruro de sodio (60%) (10,8 mg) bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla bajo refrigeración con hielo durante 15 minutos. Se añade 1-bromo-2-clorometil-4,5-dimetoxibenceno (83,1 mg) y se agita la mezcla bajo refrigeración con hielo durante 1 hora. Se añaden a la solución de reacción una solución acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1→4:1), para obtener 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(2-bromo-4,5-dimetoxibencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de terc-butilo (116 mg). MS (m/z): 708/710 [M+H]⁺.

(4) Se disuelve 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(2-bromo-4,5-dimetoxibencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de terc-butilo (150 mg) en 1,4-dioxano (3 ml) y se añaden ácido (4-fluoro-5-isopropil-2-metoxifenil)borónico (128 mg), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y diclorometano (32 mg) y carbonato de cesio (196 mg), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante la noche. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden acetato de etilo y agua, y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→17:3), para obtener 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(4'-fluoro-5'-isopropil-4,5,2'-trimetoxibifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de terc-butilo (140 mg). MS (m/z): 796 [M+H]⁺.

(5) Se añade al 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(4'-fluoro-5'-isopropil-4,5,2'-trimetoxibifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de terc-butilo (129 mg) una solución de cloruro de hidrógeno 4N/dioxano (3 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añaden a la solución de reacción una solución acuosa saturada de hidróxido de sodio y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 1:0→9:1), para obtener ácido 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(4'-fluoro-5'-isopropil-4,5,2'-trimetoxibifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butírico (100 mg). MS (m/z): 740 [M+H]⁺.

(6) Se disuelve el ácido carboxílico resultante obtenido en el punto (5) anterior en etanol (1 ml) y se añade una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (128 µl), y se concentra la solución de reacción a presión reducida, para obtener la sal sódica del ácido 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(4'-fluoro-5'-isopropil-4,5,2'-trimetoxibifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butírico (100 mg). MS (m/z): 738 [M-Na]⁻.

Ejemplos 143 a 152

Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar al Ejemplo 142 para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 20.

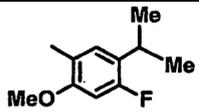
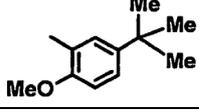
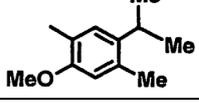
Ejemplo 153

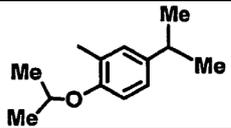
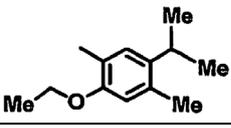
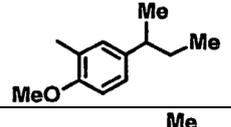
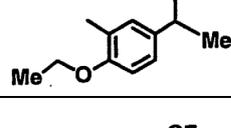
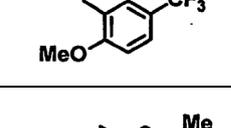
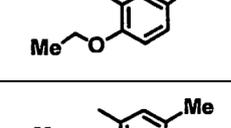
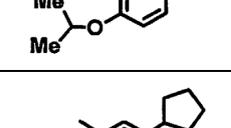
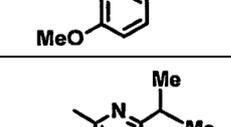
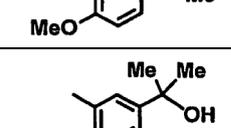
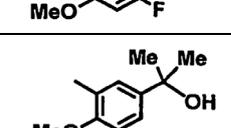
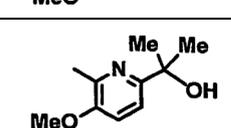
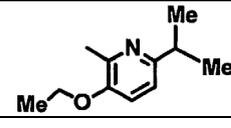
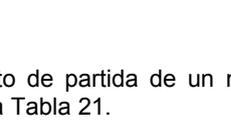
Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 169 para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 20.

Ejemplos 154 a 157

Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar al Ejemplo 160 para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 20.

Tabla 20

Ej. Nº	-R ²	Propiedades físicas, etc.
142		MS (m/z): 738 [M-Na] ⁻
143		MS (m/z): 734 [M-Na] ⁻
144		MS (m/z): 734 [M-Na] ⁻

145		MS (m/z): 748 [M-Na ⁺]
146		MS (m/z): 748 [M-Na ⁺]
147		MS (m/z): 734 [M-Na ⁺]
148		MS (m/z): 734 [M-Na ⁺]
149		MS (m/z): 746 [M-Na ⁺]
150		MS (m/z): 706 [M-Na ⁺]
151		MS (m/z): 720 [M-Na ⁺]
152		MS (m/z): 746 [M-Na ⁺]
153		MS (m/z): 721 [M-Na ⁺]
154		
155		
156		
157		

Ejemplo 158

5 Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 117(1) y al Ejemplo 131 para obtener el compuesto enumerado en la Tabla 21.

Ejemplo 159

- 5 (1) Se disuelve ácido terc-butiril-4-{2-[(2-bromo-4,5-dimetoxibencil)-(3-ciano-5-trifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butírico (que se prepara tratando el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 142(1)-(3)) (1,0 g) en 1,4-dioxano (10 ml) y se añaden complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y diclorometano (252 mg), bis(pinacolato)diboro (782 mg) y acetato de potasio (453 mg), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante la noche. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden acetato de etilo y agua, y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20→70:30), para obtener 4-(2-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[4,5-dimetoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]amino]pirimidin-5-iloxi)butirato de terc-butilo (769 mg). MS (m/z): 713 [M+H]⁺.
- 10
- 15 (2) Se disuelve 4-(2-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[4,5-dimetoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]amino]pirimidin-5-iloxi)butirato de terc-butirilo (60 mg) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y se añaden 2-bromo-6-isopropenil-3-metoxipiridina (38 mg), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y diclorometano (7 mg) y carbonato de cesio (55 mg), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante la noche. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden acetato de etilo y agua, y se separa la mezcla y se filtra la capa orgánica por NH-gel de sílice, y se extrae la mezcla con acetato de etilo y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 85:15→70:30), para obtener 4-(2-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[2-(6-isopropenil-3-metoxipiridin-2-il)-4,5-dimetoxibencil]amino]pirimidin-5-iloxi)butirato de terc-butilo (17 mg). MS (m/z): 734 [M+H]⁺.
- 20
- 25 (3) Se trata 4-(2-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[2-(6-isopropenil-3-metoxipiridin-2-il)-4,5-dimetoxibencil]amino]pirimidin-5-iloxi)butirato de terc-butilo (36 mg) de un modo similar al Ejemplo 142(5), para obtener ácido 4-(2-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[2-(6-isopropenil-3-metoxipiridin-2-il)-4,5-dimetoxibencil]amino]pirimidin-5-iloxi)butírico (24,5 mg). MS (m/z): 678 [M+H]⁺.
- 30
- 35 (4) Se disuelve ácido 4-(2-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[2-(6-isopropenil-3-metoxipiridin-2-il)-4,5-dimetoxibencil]amino]pirimidin-5-iloxi)butírico (24,5 mg) en metanol (2 ml) y se añade paladio al 10%-carbono (10 mg), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Se elimina el material insoluble por filtración y se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0→85:15), para obtener ácido 4-(2-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[2-(6-isopropil-3-metoxipiridin-2-il)-4,5-dimetoxibencil]amino]pirimidin-5-iloxi)butírico (21 mg). MS (m/z): 680 [M+H]⁺.
- 40 (5) Se trata el ácido 4-(2-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[2-(6-isopropil-3-metoxipiridin-2-il)-4,5-dimetoxibencil]amino]pirimidin-5-iloxi)butírico (21 mg) de un modo similar al Ejemplo 142(6), para obtener la sal sódica del ácido 4-(2-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[2-(6-isopropil-3-metoxipiridin-2-il)-4,5-dimetoxibencil]amino]pirimidin-5-iloxi)butírico (22 mg). MS (m/z): 678 [M-Na]⁻.

Ejemplo 160

- 45 Se tratan 4-(2-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[4,5-dimetoxi-2-(4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolan-2-il)bencil]amino]pirimidin-5-iloxi)butirato de terc-butirilo (195 mg) y 1-bromo-5-isopropil-2-metoxi-4-metilbenceno (130 mg) de un modo similar a los Ejemplos 159(2), (3) y (5), para obtener la sal sódica del ácido 4-(2-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-(5'-isopropil-4,5,2'-trimetoxi-4'-metilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi)butírico (66 mg). MS (m/z): 691 [M-Na]⁻.

Ejemplos 161 a 162

Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar al Ejemplo 160 para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 21.

5

Tabla 21

Ej. N°	-R ²	Propiedades físicas, etc.
158		MS (m/z): 677 [M-Na] ⁻
159		MS (m/z): 678 [M-Na] ⁻
160		MS (m/z): 691 [M-Na] ⁻
161		MS (m/z): 695 [M-Na] ⁻
162		MS (m/z): 691 [M-Na] ⁻

Ejemplos 163 a 168

Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar al Ejemplo 142 para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 22.

Ejemplo 169

- (1) Se trata 4-(2-((3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[2-(6-isopropenil-3-metoxipiridin-2-il)-5-trifluorometilbencil]amino)pirimidin-5-iloxi)butirato de terc-butilo (que se prepara de un modo similar al Ejemplo 142(2)-(3) y al Ejemplo 159(1)-(2)) (73 mg) de un modo similar al Ejemplo 159(4), para obtener 4-(2-((3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[2-(6-isopropil-3-metoxipiridin-2-il)-5-trifluorometilbencil]amino)pirimidin-5-iloxi)butirato de terc-butilo (70 mg). MS (m/z): 744 [M+H]⁺.
- (2) Se trata 4-(2-((3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[2-(6-isopropil-3-metoxipiridin-2-il)-5-trifluorometilbencil] amino)pirimidin-5-iloxi)butirato de terc-butilo (70 mg) de un modo similar al Ejemplo 142(5)-(6), para obtener la sal sódica del ácido 4-(2-((3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[2-(6-isopropil-3-metoxipiridin-2-il)-5-trifluorometilbencil] amino)pirimidin-5-iloxi)butírico (40 mg). MS (m/z): 686 [M-Na]⁻.

Ejemplos 170 a 172

Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar al Ejemplo 160 para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 22.

Tabla 22

Ej. N°	-R ²	Propiedades físicas, etc.
163		MS (m/z): 699 [M-Na] ⁻
164		
165		MS (m/z): 699 [M-Na] ⁻
166		MS (m/z): 699 [M-Na] ⁻
167		MS (m/z): 713 [M-Na] ⁻
168		MS (m/z): 699 [M-Na] ⁻
169		MS (m/z): 686 [M-Na] ⁻
170		
171		
172		

Ejemplos 173 a 177

5 Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar al Ejemplo 142 para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 23.

Ejemplo 178

10 Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 169 para obtener el compuesto enumerado en la Tabla 23.

Tabla 23

Ej. N°	-R ²	Propiedades físicas, etc.
173		MS (m/z): 690 [M-Na] ⁻
174		MS (m/z): 704 [M-Na] ⁻
175		MS (m/z): 704 [M-Na] ⁻
176		MS (m/z): 708 [M-Na] ⁻
177		MS (m/z): 704 [M-Na] ⁻
178		

Ejemplo 179

- 5 (1) Se disuelve 1-metoxi-5-metil-4-nitro-2-trifluorometilbenceno (10 g) en metanol (100 ml) y se añade paladio al 10%-carbono (1 g), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 día. Se elimina el catalizador por filtración y se concentra el filtrado a presión reducida, para obtener 4-metoxi-2-metil-5-trifluorometilfenilamina (9,07 g). MS (m/z): 206 [M+H]⁺.
- 10 (2) Se añade a bromuro de cobre (II) (11,8 g) acetonitrilo (50 ml), seguido de adición gota a gota de nitrito de *tert*-butilo (8,5 ml), bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos. Se añade a la mezcla de reacción gota a gota una solución de 4-metoxi-5-trifluorometilfenilamina (9,07 g) en acetonitrilo (20 ml) bajo refrigeración con hielo a lo largo de 20 minutos y se agita la mezcla a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. Se añade al residuo resultante ácido clorhídrico 1N y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica sucesivamente con agua y una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 49:1-0:1) y cromatografía en columna de NH-gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:0→9:1), para obtener 1-bromo-4-metoxi-2-metil-5-trifluorometilbenceno (3,61 g).
- 15 (3) Se disuelven 1-bromo-4-metoxi-2-metil-5-trifluorometilbenceno (1,0 g), 2,2'-azobisisobutironitrilo (61 mg) y N-bromosuccinimida (795 mg) en tetracloruro de carbono (15 ml) y se calienta la mezcla a reflujo durante la noche. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:0→9:1), para obtener 1-bromo-2-bromometil-4-metoxi-5-trifluorometilbenceno (732 mg).
- 20 (4) Se disuelve 4-[2-(3,5-bistrifluorometilbencilamino)pirimidin-5-iloxibutirato de *tert*-butilo (300 mg) en N,N-dimetilformamida (4 ml) y se añade hidruro de sodio (60%) (33 mg) bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla durante 15 minutos y se le añade 1-bromo-2-bromometil-4-metoxi-5-trifluorometilbenceno (327 mg), y se agita la
- 25
- 30

mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden agua y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→17:3), para obtener 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(2-bromo-5-metoxi-4-trifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de terc-butilo (256 mg). MS (m/z): 746/748 [M+H]⁺.

(5) Se trata 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(2-bromo-5-metoxi-4-trifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de terc-butilo (120 mg) de un modo similar al Ejemplo 142(4)-(6), para obtener la sal sódica del ácido 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(4'-fluoro-5'-isopropil-4,2'-dimetoxi-5-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butírico (53 mg). MS (m/z): 776 [M-Na]⁻.

Ejemplo 180

Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 179 para obtener el compuesto enumerado en la Tabla 24.

Ejemplo 181

Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 169 para obtener el compuesto enumerado en la Tabla 24.

Ejemplos 182 a 184

Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar al Ejemplo 160 para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 24.

Tabla 24

Ej. N°	-R ²	Propiedades físicas, etc.
179		MS (m/z): 776 [M-Na] ⁻
180		MS (m/z): 758 [M-Na] ⁻
181		MS (m/z): 759 [M-Na] ⁻
182		MS (m/z): 775 [M-Na] ⁻
183		
184		

Ejemplos 185 a 186

Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar al Ejemplo 179 para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 25.

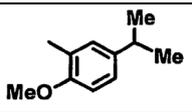
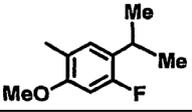
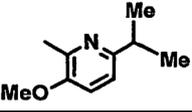
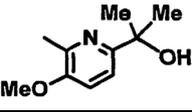
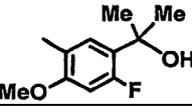
Ejemplo 187

Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al ejemplo 169 para obtener el compuesto enumerado en la Tabla 25.

Ejemplos 188 a 189

Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar al Ejemplo 160 para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 25.

Tabla 25

Ej. N°	-R ²	Propiedades físicas, etc.
185		MS (m/z): 715 [M-Na] ⁺
186		MS (m/z): 733 [M-Na] ⁺
187		
188		
189		

Ejemplo 190

(1) Se disuelven 5-metoxi-2-nitro-4-trifluorometilfenol (5 g) y piridina (2,6 ml) en cloruro de metileno (150 ml) y se enfría la mezcla hasta 0°C, y se añade anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico (5,3 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden a la solución de reacción una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y cloroformo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→4:1), para obtener éster 5-metoxi-2-nitro-4-trifluorometilfenílico del ácido trifluorometanosulfónico (5,3 g).

(2) Se disuelve éster 5-metoxi-2-nitro-4-trifluorometilfenílico del ácido trifluorometanosulfónico (2,6 g) en 1,4-dioxano (20 ml) y se añaden ácido 5-isopropil-2-metoxibencenoborónico (1,5 g), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y diclorometano (575 mg) y carbonato de cesio (3,44 g), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante la noche. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y

se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 49:1→17:3), para obtener 5'-isopropil-5,2'-dimetoxi-2-nitro-4-trifluorometilbifenilo (2,35 g). MS (m/z): 370 [M+H]⁺.

5 (3) Se disuelve 5'-isopropil-5,2'-dimetoxi-2-nitro-4-trifluorometilbifenilo (2,35 g) en un solvente mixto de tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (30 ml) y se añade paladio al 10%-carbono (500 mg), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 día. Se elimina el catalizador por filtración y se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→4:1), para obtener 5'-isopropil-5,2'-dimetoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilamina (1,88 g). MS(m/z): 340 [M+H]⁺.

10 (4) Se añade a bromuro de cobre (II) (1,17 g) acetonitrilo (5 ml), seguido de adición gota a gota de nitrito de terc-butilo (0,835 ml) bajo refrigeración con hielo y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos. Se añade a la mezcla de reacción gota a gota una solución de 5'-isopropil-5,2'-dimetoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilamina (1,48 g) en acetonitrilo (2 ml) bajo refrigeración con hielo y se agita la mezcla a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida. Se añade al residuo resultante ácido clorhídrico 1N y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:0→9:1), para obtener 2-bromo-5'-isopropil-5,2'-dimetoxi-4-trifluorometilbifenilo (1,29 g).

15 (5) Se disuelve 2-bromo-5'-isopropil-5,2'-dimetoxi-4-trifluorometilbifenilo (1,29 g) en tetrahidrofurano seco (30 ml) y se añade gota a gota n-butillitio 1,6 M en hexanos a -78°C, y se agita la mezcla durante 1 hora y se le añade N,N-dimetilformamida (1,2 ml), y se agita la mezcla durante 1,5 horas. Se añaden a la solución de reacción una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 49:1→17:3), para obtener 5'-isopropil-5,2'-dimetoxi-4-trifluorometilbifenil-2-carbaldehído (733 mg). MS (m/z): 353 [M+H]⁺.

25 (6) Se disuelve 5'-isopropil-5,2'-dimetoxi-4-trifluorometilbifenil-2-carbaldehído (692 mg) en un solvente mixto de tetrahidrofurano (12 ml), etanol (3,5 ml) y cloruro de metileno (1 ml) y se añade borohidruro de sodio (82 mg), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se concentra la solución de reacción a presión reducida y se le añaden acetato de etilo y agua, y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→4:1), para obtener (5'-isopropil-5,2'-dimetoxi-4-trifluorometilbifenil-2-il)metanol (566 mg). MS (m/z): 337 [M+H-H₂O]⁺.

30 (7) Se disuelve (5'-isopropil-5,2'-dimetoxi-4-trifluorometilbifenil-2-il)metanol (200 mg) en tolueno (5 ml) y se añade cloruro de tionilo (60 µl) bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla durante 3 horas. Se añaden a la solución de reacción agua y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se disuelve éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3,5-bistrifluorometilbencilamino)pirimidin-5-iloxi]butírico (246 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se añade hidruro de sodio (60%) (23 mg) bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla durante 20 minutos. Se le añade una solución del residuo obtenido anteriormente en N,N-dimetilformamida (3 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y 20 minutos. Se añaden a la solución de reacción agua y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→17:3), para obtener 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-5,2'-dimetoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de terc-butilo (74 mg). MS (m/z): 816 [M+H]⁺.

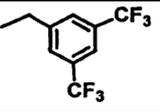
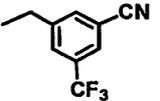
35 (8) Se trata 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-5,2'-dimetoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de terc-butilo (68 mg) de un modo similar al Ejemplo 142(5)-(6), para obtener la sal sódica del ácido 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-5,2'-dimetoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butírico (23 mg). MS (m/z): 758 [M-Na]⁺.

55 Ejemplo 191

Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 190 para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 26.

60

Tabla 26

Ej. N°	-R ¹	Propiedades físicas, etc.
190		MS (m/z): 758 [M-Na] ⁺
191		MS (m/z): 715 [M-Na] ⁺

Ejemplos 192 a 200

- 5 Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar al Ejemplo 142 para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 27.

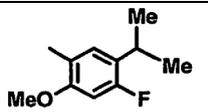
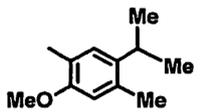
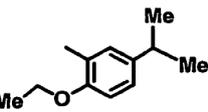
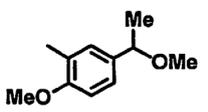
Ejemplos 201 a 205

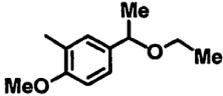
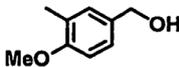
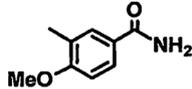
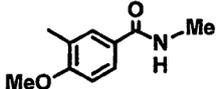
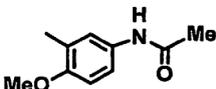
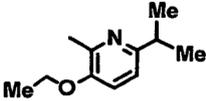
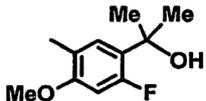
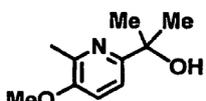
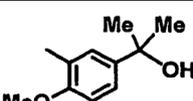
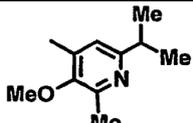
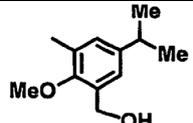
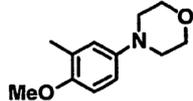
- 10 Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar al Ejemplo 160 para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 27.

Ejemplos 206 a 207

- 15 Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar a cualquiera de los Ejemplos anteriores para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 27.

Tabla 27

Ej. N°	-R ²	Propiedades físicas, etc.
192		MS (m/z): 746 [M-Na] ⁺
193		MS (m/z): 742 [M-Na] ⁺
194		MS (m/z): 742 [M-Na] ⁺
195		

196		
197		
198		MS (m/z): 729 [M-Na] ⁻
199		
200		
201		
202		
203		MS (m/z): 745 [M-Na] ⁻
204		
205		
206		
207		

Ejemplo 208

- 5 (1) Se disuelve 2-[(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-(5'-isopropil-4,5,2'-trimetoxibifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-ol (60 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) y se añaden 3-hidroxiacetato de terc-butilo (336 mg) y trifenilfosfina (592 mg), y se añade gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (447 μ l) y se agita la mezcla a 60 °C durante la noche. Se añade a la mezcla de reacción una solución salina saturada y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se añade al residuo resultante éter isopropílico y se filtra el material insoluble y se concentra el filtrado a presión
- 10 reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo =

9:1→2:1) y cromatografía en columna de NH-gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→4:1), para obtener 3-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-4,5,2'-trimetoxibifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}propionato de terc-butilo (43 mg). MS (m/z): 764 [M+H]⁺.

5 (2) Se añade a 3-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-4,5,2'-trimetoxibifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}propionato de terc-butilo (41 mg) ácido clorhídrico 4N/dioxano (4 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 9 horas. Se neutraliza la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se acidifica débilmente la mezcla con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico, y se extrae con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1→1:3) y se disuelve el producto purificado resultante en etanol (0,5 ml) y se le añade una solución acuosa 1 M de hidróxido de sodio (24 μl), y se concentra la mezcla a presión reducida, para obtener la sal sódica del ácido 3-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-4,5,2'-trimetoxibifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}propiónico (18 mg). MS (m/z): 706 [M-Na].

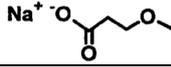
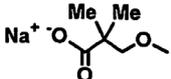
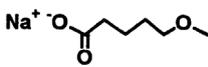
Ejemplo 209

20 Se trata 3-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-4,5,2'-trimetoxibifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}-2,2-dimetilpropionato de metilo (que se prepara tratando el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 208(1)) (85 mg) de un modo similar al Ejemplo 103(3), para obtener la sal sódica del ácido 3-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-4,5,2'-trimetoxibifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}-2,2-dimetilpropiónico (52 mg). MS (m/z): 734 [M-Na].

Ejemplo 210

25 Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 139(2) para obtener el compuesto enumerado en la Tabla 28.

Tabla 28

Ej. N°	A ²⁻	Propiedades físicas, etc.
208		MS (m/z): 706 [M-Na] ⁻
209		MS (m/z): 734 [M-Na] ⁻
210		MS (m/z): 734 [M-Na] ⁻

30 **Ejemplo 211**
Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 208 para obtener el compuesto enumerado en la Tabla 29.

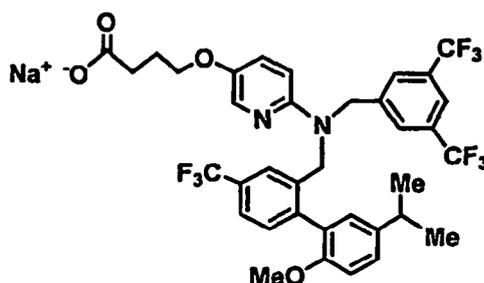
35 **Ejemplo 212**
Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 209 para obtener el compuesto enumerado en la Tabla 29.

40 **Ejemplo 213**
Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 139(2) para obtener el compuesto enumerado en la Tabla 29.

Tabla 29

Ej. N°	A ²⁻	Propiedades físicas, etc.
211		MS (m/z): 671 [M-Na] ⁻
212		MS (m/z): 699 [M-Na] ⁻
213		MS (m/z): 699 [M-Na] ⁻

5 Ejemplo 214



10 (1) Se disuelve 5'-isopropenil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-carbaldehído (5,0 g) en un solvente mixto de tetrahidrofurano (100 ml), etanol (30 ml) y cloruro de metileno (10 ml) y se añade borohidruro de sodio (646 mg), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se concentra la solución de reacción a presión reducida y se le añaden acetato de etilo y agua, y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 49:1→4:1), para obtener (5'-isopropenil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-il)metanol (4,73 g). MS (m/z): 307 [M+H]⁺.

20 (2) Se disuelve (5'-isopropenil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-il)metanol (500 mg) en cloruro de metileno (3 ml) y se añade gota a gota cloruro de tionilo (248 µl) bajo una atmósfera de nitrógeno y bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos y se enfría la solución de reacción con hielo, y se le añade gota a gota trietilamina (647 µl). Se añaden a la solución de reacción éter dietílico y una solución salina saturada y se separa la mezcla, y se seca la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se disuelven el residuo y (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-bromopiridin-2-il)amina (799 mg) en N,N-dimetilformamida y se añade hidruro de sodio (123 mg), y se agita la mezcla a 50°C durante 2 horas y media. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden éter dietílico y agua, y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica sucesivamente con agua y una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 49:1→9:1), para obtener (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-bromopiridin-2-il)-(5'-isopropenil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-il)metil)amina (481 mg). MS (m/z): 705/707 [M+H]⁺.

30 (3) Se disuelven (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-bromopiridin-2-il)-(5-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-il)metil)amina (475 mg), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y cloruro de metileno (55 mg), acetato de potasio (198 mg) y bis(pinacolato)diboro (256 mg) en sulfóxido de dimetilo (2 ml) y se calienta la mezcla a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agita durante 1 hora. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden agua y acetato de etilo, y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica dos veces con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo resultante en tetrahidrofurano (10 ml) y se le añade gota a gota una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (0,75 ml) bajo refrigeración con hielo. Se agita la solución de reacción a temperatura

ambiente durante la noche y se le añade una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio bajo refrigeración con hielo para consumir el exceso de peróxido de hidrógeno, seguido de adición de agua y éter dietílico, y se separa la mezcla. Se lava la capa orgánica sucesivamente con agua y una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→4:1), para obtener 6-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]piridin-3-ol (141 mg). MS (m/z): 643 [M+H]⁺.

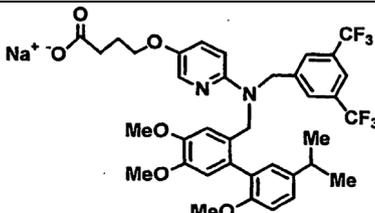
(4) Se disuelve 6-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]piridin-3-ol (141 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y se añade hidruro de sodio al 60% (10 mg) bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla durante 5 minutos y se le añade 4-bromobutirato de etilo (48 μl), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade a la solución de reacción agua bajo refrigeración con hielo y se extrae la mezcla con cloruro de metileno, y se concentra la capa orgánica a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→4:1), para obtener 4-{6-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]piridin-3-iloxi}butirato de etilo (154,1 mg). MS (m/z): 757 [M+H]⁺.

(5) Se disuelve 4-{6-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]piridin-3-iloxi}butirato de etilo (150 mg) en un solvente mixto de etanol (1 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) y se añade una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (0,3 ml), y se agita la mezcla a 50°C durante 3 horas y 20 minutos. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se neutraliza con ácido clorhídrico 2N (0,3 ml), y se le añaden cloruro de metileno y una solución salina saturada y se separa la mezcla, y se concentra la capa orgánica a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por LCMS (columna: CAPCELPACK MG2 C18, eluato: una solución acuosa 10 μM de ácido carbónico/acetronitrilo = 55/45→40/60), para obtener ácido 4-{6-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]piridin-3-iloxi}butírico (31,4 mg). Se disuelve el ácido carboxílico resultante en etanol (1 ml) y se le añade una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio (42 μl), y se concentra la solución de reacción a presión reducida, para obtener la sal sódica del ácido 4-{6-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amino]piridin-3-iloxi}butírico (30,6 mg). MS (m/z): 727 [M-Na]⁻.

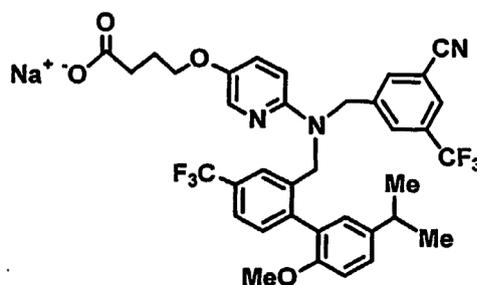
Ejemplo 215

Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 214 para obtener el compuesto enumerado en la Tabla 30.

Tabla 30

Ej. N°	Fórmula estructural	Propiedades físicas, etc.
215		MS (m/z): 719 [M-Na] ⁻

Ejemplo 216



(1) Se disuelven 5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-carbaldehído (8,0 g), clorhidrato de hidroxilamina (3,45 g) y piridina (28 ml) en etanol (140 ml) y se agita la mezcla a 80°C durante 1 hora. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden acetato de etilo y ácido clorhídrico 1N, y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica con carbonato de sodio saturado, agua y una solución salina saturada, y se seca la mezcla sobre

- sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se añaden acetato de etilo y ácido clorhídrico 1N y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con ácido clorhídrico 1N, carbonato de sodio saturado, agua y una solución salina saturada y se seca la mezcla sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo en metanol (100 ml) y se le añade níquel Raney, y se agita la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 50°C durante la noche. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se elimina el níquel Raney por filtración, y se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 1:0→23:2), para obtener C-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-il)metilamina (5,50 g). MS (m/z): 324 [M+H]⁺.
- (2) Se disuelve C-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-il)metilamina (107 mg) en tolueno (3 ml) y se añaden tris(dibencilidenacetona)dipaladio (30 mg), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (27 mg) y terc-butóxido de sodio (44 mg), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante la noche. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se añaden a la solución de reacción cloruro de metileno y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separa la mezcla y se concentra la capa orgánica a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 49:1→4:1), para obtener (5-bromopiridin-2-il)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amina (41,3 mg). MS (m/z): 479/481 [M+H]⁺.
- (3) Se disuelve (5-bromopiridin-2-il)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil)amina (700 mg) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se añade hidruro de sodio (60%) (88 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno a -10°C, y se agita la mezcla a la misma temperatura durante 5 minutos y se añade 3-bromometil-5-trifluorometilbenzoniitrilo (771 mg), y se agita la mezcla bajo refrigeración con hielo durante 1 hora y 40 minutos. Se añaden a la solución de reacción acetato de etilo y una solución acuosa saturada de ácido cítrico y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica dos veces con una solución salina saturada y se seca la mezcla sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→17:3) y (hexano:acetato de etilo = 49:1→9:1). Se disuelve el residuo en éter dietílico y se filtra. Se concentra el filtrado a presión reducida y se disuelve el residuo obtenido anteriormente (630 mg) en tetrahidrofurano (3 ml), y se le añaden morfolina (119 µl) y trietilamina (190 µl) y se agita la mezcla a 50°C durante 4 horas, y se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se agita a la misma temperatura durante la noche. Se añaden a la solución de reacción acetato de etilo y agua y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con agua y una solución salina saturada y se seca la mezcla sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→17:3), para obtener 3-[[[(5-bromopiridin-2-il)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil) amino]metil]-5-trifluorometilbenzoniitrilo (440 mg). MS (m/z): 662/664 [M+H]⁺.
- (4) Se trata 3-[[[(5-bromopiridin-2-il)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil) amino]metil]-5-trifluorometilbenzoniitrilo (435 mg) de un modo similar al Ejemplo 214(3) para obtener 3-[[[(5-hidroxipiridin-2-il)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil) amino]metil]-5-trifluorometilbenzoniitrilo (251 mg). MS (m/z): 600 [M+H]⁺.
- (5) Se disuelve 3-[[[(5-hidroxipiridin-2-il)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil) amino]metil]-5-trifluorometilbenzoniitrilo (150 mg) en N,N-dimetilformamida (2,5 ml) y se añade hidruro de sodio al 60% (12 mg) bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla durante 30 minutos y se le añade 4-bromobutirato de terc-butilo (85 mg), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añade agua a la solución de reacción bajo refrigeración con hielo y se extrae la mezcla con cloruro de metileno, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada y se seca la mezcla sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→3:1), para obtener 4-{6-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil) amino]piridin-3-iloxi}butirato de terc-butilo (169 mg). MS (m/z): 742 [M+H]⁺.
- (6) Se trata 4-{6-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil) amino]piridin-3-iloxi}butirato de terc-butilo (165 mg) de un modo similar al Ejemplo 142(5)-(6), para obtener la sal sódica del ácido 4-{6-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-(5'-isopropil-2'-metoxi-4-trifluorometilbifenil-2-ilmetil) amino]piridin-3-iloxi}butírico (113,5 mg). MS (m/z): 684 [M-Na].

55 Ejemplo 217

Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar a cualquiera de los Ejemplos anteriores para obtener el compuesto enumerado en la Tabla 31.

Tabla 31

Ej. N°	Fórmula estructural	Propiedades físicas, etc.
217		

Ejemplos 218 a 219

5 Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar al Ejemplo 142 para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 32.

Ejemplo 222

10 (1) Se disuelve 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(4-hidroxi-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de terc-butilo (70 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y se añaden carbonato de potasio (26,4 mg) y yodoetano (29,8 mg), y se agita la mezcla a 50°C durante 8 horas. Se añaden acetato de etilo y agua y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de NH-gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:0→9:1), para obtener 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(4-etoxi-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de terc-butilo (60,5 mg). MS (m/z): 762 [M+H]⁺.

15 (2) Se trata 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(4-etoxi-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de terc-butilo (59 mg) de un modo similar al Ejemplo 142(5)-(6), para obtener la sal sódica del ácido 4-{2-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(4-etoxi-5'-isopropil-2'-metoxibifenil-2-ilmetil)amino]pirimidin-5-iloxi}butírico (48,2 mg). MS (m/z): 704 [M-Na]⁻.

Ejemplo 223

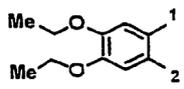
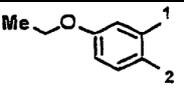
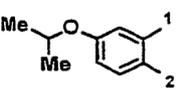
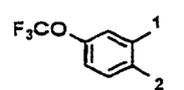
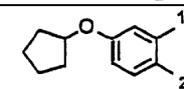
25 Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 222 para obtener el compuesto enumerado en la Tabla 32.

Ejemplos 224 y 226

30 Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar a cualquiera de los Ejemplos anteriores para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 32.

Tabla 32

Ej. N°		Propiedades físicas, etc.
218		MS (m/z): 728 [M-Na] ⁻

219		MS (m/z): 748 [M-Na] ⁺
222		MS (m/z): 704 [M-Na] ⁺
223		MS (m/z): 718 [M-Na] ⁺
224		
226		

Ejemplos 235 a 238

5 Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar a cualquiera de los Ejemplos anteriores para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 34.

Ejemplo 239

10 Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 142 para obtener el compuesto enumerado en la Tabla 35.

Tabla 34

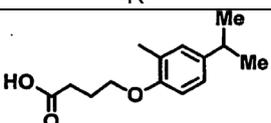
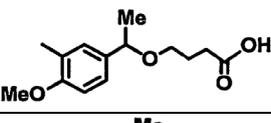
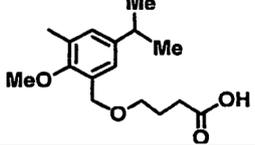
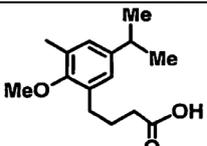
		
Ej. N°	-R ²	Propiedades físicas, etc.
235		
236		
237		
238		

Tabla 35

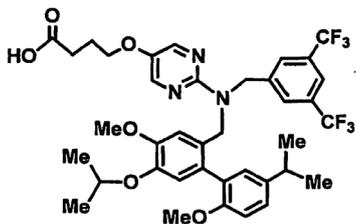
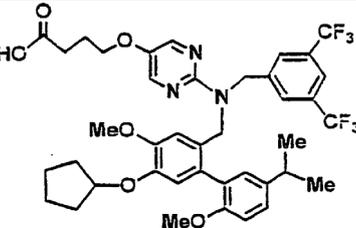
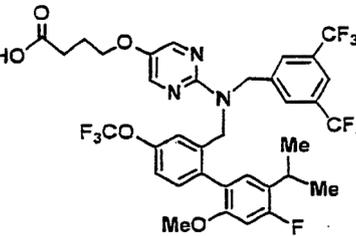
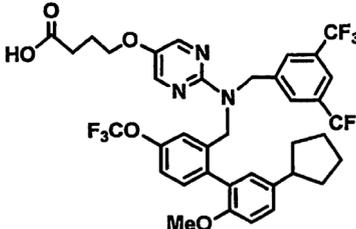
Ej. N° 239	-R ²	Propiedades físicas, etc. MS (m/z): 757 [M-Na] ⁺

Ejemplos 240 a 250

5 Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar a cualquiera de los Ejemplos anteriores para obtener los compuestos enumerados en la Tabla 36.

Tabla 36

Ej. N°	Fórmula estructural	Propiedades físicas, etc.
240		Propiedades físicas, etc. MS (m/z): 762 [M-Na] ⁺
241		MS (m/z): 720/722 [M-Na] ⁺
242		
245		

246		
248		
249		
250		

Ejemplo de Referencia 1

5 Se disuelven ciclohexanocarboxaldehído (38 g), clorhidrato de dietilamina (55 g) y ácido acético (29 ml) en cloruro de metileno (500 ml) y se añade borohidruro de triacetoxisodio (71,8 g) a temperatura ambiente, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden a la solución de reacción una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio y cloruro de metileno y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada y se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra la mezcla a presión reducida, para obtener ciclohexilmetiletilamina (40,1 g) como un producto bruto. MS (m/z): 142 [M+H]⁺.

10

Ejemplo de Referencia 2

15 Se disuelven 3,5-bis(trifluorometil)benzilamina (10 g) y 5-bromo-2-cloropirimidina (12 g) en 1,4-dioxano (50 ml) y se añade N,N-diisopropiletilamina (10,7 ml), y se calienta la mezcla a reflujo durante la noche. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 a 7:3), para obtener (3,5-bis(trifluorometil)benzil)-(5-bromopirimidin-2-il)amina (10,1 g). MS (m/z): 713 [M+H]⁺.

15

Ejemplo de Referencia 3

20 (1) Se disuelve clorhidrato de etilamina (2 g) en cloruro de metileno (20 ml) y se añaden piridina (6 ml) y 6-(cloroformil)hexanoato de etilo (7,6 g), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añade a la solución de reacción una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica sucesivamente con ácido clorhídrico 1N, agua y una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida, para obtener 6-etilcarbamoilhexanoato de etilo (9,29 g) como un producto bruto. MS (m/z): 216 [M+H]⁺.

25

(2) Se disuelve 6-etilcarbamoilhexanoato de etilo bruto (9,29 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y se añade borohidruro de sodio (7,35 g). Se calienta la solución de reacción a reflujo y se le añade gota a gota ácido acético (11 ml), y se calienta la mezcla a reflujo durante 1 hora y media. Se añade agua a la solución de reacción bajo refrigeración con hielo y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo resultante en etanol (30 ml) y se le añade ácido clorhídrico 4N en acetato de etilo (7,6 ml), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden a la solución de reacción una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida, para obtener 7-etilaminoheptanoato de etilo (3,98 g) como un producto bruto. MS (m/z): 216 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 4

(1) Se disuelve clorhidrato del éster metílico del ácido 6-aminohexanoico (5 g) en cloruro de metileno (20 ml) y se añaden piridina (4,5 ml) y cloruro de acetilo (2 ml), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y 45 minutos. Se añaden a la solución de reacción ácido clorhídrico 1N y cloroformo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida, para obtener 6-acetilaminohexanoato de metilo (5,19 g) como un producto bruto. MS (m/z): 188 [M+H]⁺.

(2) Se disuelve 6-acetilaminohexanoato de metilo bruto (5,19 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y se añade borohidruro de sodio (5,03 g). Se calienta la solución de reacción a reflujo y se le añade gota a gota ácido acético (7,6 ml), y se calienta la mezcla a reflujo durante 1 hora y 30 minutos. Se añade agua a la solución de reacción bajo refrigeración con hielo y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo resultante en etanol (30 ml) y se le añade ácido clorhídrico 4N en acetato de etilo (7,6 ml), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden a la solución de reacción una solución acuosa 2N de hidróxido de sodio y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida, para obtener 6-etilaminohexanoato de etilo (1,74 g) como un producto bruto. MS (m/z): 188 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 5

(1) Se disuelven (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-bromopirimidin-2-il)amina (10 g) y trietilamina (4,18 ml) en cloruro de metileno (100 mL) y se añade trifosgeno (2,97 g) bajo refrigeración con hielo. Se agita la solución de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo resultante en tetrahidrofurano (100 mL) y se le añaden alcohol bencílico (3,88 ml) y trietilamina (10,45 ml) a temperatura ambiente, y se agita la mezcla durante la noche. Se diluye la solución de reacción con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y ácido clorhídrico 1N. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 97:3→9:1), para obtener (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-bromopirimidin-2-il)carbamato de bencilo (11,58 g). MS (m/z): 534/536 [M+H]⁺.

(2) Se disuelven (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-bromopirimidin-2-il)carbamato de bencilo (11,5 g), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y diclorometano (3,51 g), acetato de potasio (6,33 g) y bis(pinacolato)diboro (10,9 g) en sulfóxido de dimetilo (75 ml) y se calienta la mezcla hasta 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agita durante 30 minutos. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añaden agua y acetato de etilo, y se eliminan los materiales insolubles por filtración a través de Celite™ y se separa la mezcla y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo resultante en tetrahidrofurano (100 ml) y se le añade gota a gota una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (50 ml) bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla durante 1 hora. Se añade una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio bajo refrigeración con hielo para consumir el exceso de peróxido de hidrógeno, seguido de adición de agua y acetato de etilo, y se separa la mezcla. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 1:0→9:1), para obtener (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-hidroxipirimidin-2-il)carbamato de bencilo (9,70 g). MS (m/z): 472 [M+H]⁺.

(3) Se disuelven (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-hidroxipirimidin-2-il)carbamato de bencilo (9,70 g) y 4-bromobutirato de etilo (3,53 g) en N,N-dimetilformamida (50 mL) y se añade carbonato de potasio (3,41 g), y se agita la mezcla a 50°C durante 1 hora. Se añaden acetato de etilo y una solución salina saturada y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1→1:1), para obtener 4-{2-[benciloxicarbonil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-iloxi}butirato de etilo (8,29 g). MS (m/z): 586 [M+H]⁺.

(4) Se disuelve 4-[2-[benciloxicarbonil-(3,5-bistrifluorometilbencil)amino]pirimidin-5-iloxi]butirato de etilo (3,0 g) en tetrahidrofurano (20 ml) y se añade paladio al 10%-carbono (500 mg), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. Se elimina el catalizador por filtración y se concentra el filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→1:1), para obtener 4-[2-(3,5-bistrifluorometilbencilamino)pirimidin-5-iloxi]butirato de etilo (2,22 g). MS (m/z): 452 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 6

(1) Se disuelve clorhidrato del éster metílico del ácido 6-aminohexanoico (2,50 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y se añaden agua (50 ml) y bicarbonato de sodio (3,44 g), seguido de adición gota a gota de cloroformiato de bencilo (2,17 ml) bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas y media. Se añade a la mezcla de reacción una solución salina saturada y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica dos veces con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida, para obtener 6-benciloxicarbonilaminohexanoato de metilo (4,16 g). MS (m/z): 280 [M+H]⁺.

(2) Se disuelve 6-benciloxicarbonilaminohexanoato de metilo (4,15 g) en N,N-dimetilformamida (2,5 mL) y se añade hidruro de sodio (63%) (552 mg) bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora y se le añade yoduro de metilo (1,72 ml), y se agita la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas más. Se añade a la mezcla de reacción una solución salina saturada y se extrae la mezcla con acetato de etilo, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), para obtener 6-(benciloxicarbonilmetilamino)hexanoato de metilo (2,25 g). MS (m/z): 294 [M+H]⁺.

(3) Se disuelve 6-(benciloxicarbonilmetilamino)hexanoato de metilo (2,24 g) en metanol (35 ml) y se añade paladio al 10%-carbono (500 mg), y se agita la mezcla a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. Se filtra la mezcla de reacción y se concentra el filtrado a presión reducida, para obtener 6-metilaminohexanoato de metilo (1,11 g). MS (m/z): 160 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 7

Se disuelve propilamina (0,65 g) en tetrahidrofurano (5 ml) y se añade piridina (0,89 ml), seguido de adición gota a gota de cloruro de metiladipilo (1,96 g) bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade a la mezcla de reacción una solución salina saturada y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo resultante en tetrahidrofurano (30 ml) y se le añade borohidruro de sodio (1,93 g) a temperatura ambiente, y se calienta la mezcla a 65°C y se le añade gota a gota ácido acético (2,92 ml) a lo largo de 1 hora, y se agita la mezcla a la misma temperatura durante 9 horas. Se añade a la mezcla de reacción ácido clorhídrico diluido enfriado con hielo y se agita la mezcla durante 30 minutos y se extrae con acetato de etilo, y se lava la capa orgánica con una solución mixta de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo resultante en metanol (5 ml) y se le añade ácido clorhídrico 4N en dioxano (7,5 mL) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución salina saturada y se extrae la mezcla seis veces con acetato de etilo, y se seca la capa orgánica recogida sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida, para obtener 6-propilaminohexanoato de metilo (914 mg). MS (m/z): 188 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 8

(1) Se disuelve piperidino-4-ilmetilcarbamato de terc-butilo (2,00 g) en tetrahidrofurano (10 ml) y se añade trietilamina (1,69 ml), seguido de adición gota a gota de bromoacetato de etilo (1,24 mL), en baño de agua, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añade a la mezcla de reacción una solución salina saturada y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica dos veces con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida, y se añade al residuo cristalino resultante éter isopropílico y se filtra la mezcla, para obtener [4-(terc-butoxicarbonilaminometil)piperidin-1-il]acetato de etilo (1,87 g). MS (m/z): 301 [M+H]⁺.

(2) Se disuelve [4-(terc-butoxicarbonilaminometil)piperidin-1-il]acetato de etilo (1,86 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y se añaden hidruro de sodio (63%) (1,19 g) y yoduro de etilo (6,0 ml), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vuelve débilmente alcalina la mezcla de reacción con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1), para obtener [4-[(terc-butoxicarboniletilamino)metil]piperidin-1-il]acetato de etilo (905 mg). MS (m/z): 329

[M+H]⁺.

- 5 (3) Se disuelve {4-[(terc-butoxicarboniletilamino)metil]piperidin-1-il)acetato de etilo (235 mg) en cloruro de metileno (1 ml) y se añade ácido trifluoroacético (1 ml), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra la mezcla de reacción a presión reducida, para obtener la sal del ácido bistrifluoroacético del éster etílico del ácido (4-etilaminometilpiperidin-1-il)acético (482 mg). MS (m/z): 229 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 9

- 10 (1) Se disuelve 2-terc-butoxietilamina (2 g) en cloruro de metileno (10 ml) y se añaden piridina (940 µl) y 6-(cloroformil)hexanoato de etilo (1,13 g) bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden a la solución de reacción ácido clorhídrico 1N y cloroformo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida, para obtener 6-(2-terc-etilcarbamoil)hexanoato de etilo como un producto bruto (2,96 g). MS (m/z): 288 [M+H]⁺.

- 15 (2) Se disuelve 6-(2-terc-etilcarbamoil)hexanoato de etilo bruto (2,96 g) en tetrahidrofurano (15 ml) y se añade borohidruro de sodio (1,60 g). Se calienta la solución de reacción a reflujo y se le añade gota a gota ácido acético (2,4 mL), y se calienta la mezcla a reflujo durante 1 hora. Se añade agua a la solución de reacción bajo refrigeración con hielo y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo resultante en etanol (6 ml) y se le añade ácido clorhídrico 4N en acetato de etilo (1,5 ml), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se añaden a la solución de reacción una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida, para obtener 7-(2-terc-butoxietilamino)heptanoato de etilo como un producto bruto (2,6 g). MS (m/z): 274 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 10

- 30 (1) Se disuelve 2-bromopiridin-3-ol (5 g) en agua (150 ml) y se añaden carbonato de sodio (6,15 g) y yodo (7,65 g), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añaden ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→3:1), para obtener 2-bromo-6-yodopiridin-3-ol (4,52 g). MS (m/z): 300/302 [M+H]⁺.

- 35 (2) Se disuelve 2-bromo-6-yodopiridin-3-ol (2,98 g) en N,N-dimetilformamida (140 ml) y se añaden carbonato de cesio (16,3 g) y yoduro de metilo (1,25 mL), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden a la solución de reacción agua y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→4:1), para obtener 2-bromo-6-yodo-3-metoxipiridina (2,45 g). MS (m/z): 314/316 [M+H]⁺.

- 40 (3) Se añade a bromuro de isopropenilmagnesio 0,5M/tetrahidrofurano borato de trimetilo (3,3 ml) y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añaden a la solución de reacción ácido clorhídrico 6N y éter dietílico y se separa la mezcla. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida, para obtener ácido isopropenilbórico como un producto bruto (818 mg). Se disuelven el anterior ácido isopropenilbórico bruto (287 mg) y 2-bromo-6-yodo-3-metoxipiridina (800 mg) en un solvente mixto de 1,2-dimetoxietano (8 ml) y etanol (3,2 ml) y se añaden una solución acuosa 1M de carbonato de sodio (6,4 ml) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (240 mg) y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 5 horas. Se añaden a la solución de reacción agua y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 49:1→9:1), seguida de cromatografía en columna de NH-gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 49:1→9:1), para obtener 2-bromo-6-isopropenil-3-metoxipiridina (138 mg). MS (m/z): 228/230 [M+H]⁺.

55 Ejemplo de Referencia 11

- Se disuelve 5-metoxi-2-metilsulfanilpirimidin-4-ol (250 mg) en acetonitrilo (7 ml) y se añaden oxiclورو de fósforo (0,7 ml) y dietilanilina (460 µl), y se calienta la mezcla a reflujo durante 5,5 horas. Se evapora la solución de reacción azeotrópicamente con tolueno tres veces y se añaden al residuo una solución acuosa de ácido cítrico y cloroformo, y se separa la mezcla. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→17:3), para obtener 4-cloro-5-metoxi-2-metilsulfanilpirimidina (260 mg). MS (m/z): 191/193 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 12

(1) Se disuelve ácido 3-nitro-5-(trifluorometil)benzoico (50 g) en tetrahidrofurano (300 ml) y se añade gota a gota un complejo de borano 1,0M tetrahidrofurano/tetrahidrofurano (300 ml) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno a lo largo de 2 horas, y se agita la mezcla a 75°C durante 1 hora y media. Se deja que la solución de reacción se enfríe hasta la temperatura ambiente y se concentra a presión reducida, y se le añade ácido clorhídrico 1N y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica sucesivamente con agua y una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida, para obtener (3-nitro-5-trifluorometilfenil)metanol bruto. Se disuelve este producto en metanol (500 mL) y se añade paladio al 10%-carbono (5 g), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se elimina el catalizador por filtración y se concentra el filtrado a presión reducida, para obtener (3-amino-5-trifluorometilfenil)metanol bruto. Se añade a bromuro de cobre (II) (53,6 g) acetonitrilo (500 ml), seguido de adición gota a gota de nitrito de terc-butilo (35,7 ml), bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos. Se añade gota a gota a la mezcla de reacción una solución del anterior (3-amino-5-trifluorometilfenil)metanol bruto en acetonitrilo (200 ml) bajo refrigeración con hielo a lo largo de 1 hora y 15 minutos y se agita la mezcla a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se añade a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 1N y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica sucesivamente con ácido clorhídrico 1N, agua y una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:1→4:1), para obtener (3-bromo-5-trifluorometilfenil)metanol (40,7 g). RMN (CDCl₃): 1,90 (1H,t), 4,76 (2H,d), 7,56 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,72 (1H,s).

(2) Se disuelve (3-bromo-5-trifluorometilfenil)metanol (33,9 g) en N,N-dimetilformamida (400 mL) y se añaden cianuro de zinc (II) (16,39 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (7,68 g), y se calienta la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 120°C durante 2 horas. Se deja que la solución de reacción se enfríe hasta la temperatura ambiente y se filtra a través de Celite™, y se concentra el filtrado a presión reducida. Se añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1), para obtener 3-hidroximetil-5-trifluorometilbenzonitrilo (23,4 g). RMN (CDCl₃): 2,09 (1H,t), 4,85 (2H,d), 7,83 (1H,s), 7,87 (2H,s).

(3) Se disuelve 3-hidroximetil-5-trifluorometilbenzonitrilo (23,4 g) en cloruro de metileno (230 mL) y se añade tetrabromuro de carbono (42,4 g), seguido de adición de trifenilfosfina (32,0 g), bajo refrigeración con hielo, y se agita la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos. Se concentra la solución de reacción a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1), para obtener 3-bromometil-5-trifluorometilbenzonitrilo (25,5 g). RMN (CDCl₃): 4,51 (2H,s), 7,86 (1H,s), 7,88 (2H,s).

Ejemplo de Referencia 13

Se disuelve 2-cloropirimidin-5-ol (3,89 g) en N,N-dimetilformamida (50 ml) y se añaden carbonato de potasio (498 g) y 4-bromobutirato de terc-butilo (7,36 g), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden a la solución de reacción acetato de etilo y agua y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 24:1→4:1), para obtener 4-(2-cloropirimidin-5-iloxi)bromobutirato de terc-butilo (6,22 g). MS (m/z): 273 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 14

Se disuelve 2,5-dibromopiridina (4,74 g) en tolueno (100 ml) y se añaden 3,5-bistrifluorometilbencilamina (5,84 g), acetato de paladio (449,0 mg), 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (1,25 g) y terc-butóxido de sodio (4,23 g), y se agita la mezcla bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 12 horas. Se enfría la solución de reacción hasta la temperatura ambiente y se le añade una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrae la mezcla con acetato de etilo dos veces y se lava la capa orgánica sucesivamente con agua y una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→4:1), para obtener (3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-bromopiridin-2-il)amina (2,08 g). MS (m/z): 399/401 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 15

Se disuelve 3-bromometil-5-trifluorometilbenzonitrilo (que se prepara en el Ejemplo de Referencia 12) (15,9 g) en amoníaco 7M/metanol (550 ml) y se agita la mezcla a 50-60°C durante 30 minutos. Se concentra la solución de reacción a presión reducida. Se añaden al residuo resultante una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio

y cloroformo y se separa la mezcla, y se seca la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 1:0→19:1→cloroformo:metanol:solución de hidróxido de amonio = 19:1:0,1), para obtener 3-aminometil-5-trifluorometilbenzonitrilo (10,4 g). MS (m/z): 201 [M+H]⁺.

5 Ejemplo de Referencia 16

Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo 142(1) para obtener el compuesto.

10 Ejemplo de Referencia 17

(1) Se disuelve ácido 3-bromo-4-metoxibenzoico (2,00 g) en tetrahidrofurano (50 ml) y se enfría la mezcla a -78°C, y se le añade gota a gota metililitio 1,1M en éter dietílico (7,7 ml). Se agita la mezcla a -78°C durante 5 minutos y se le añade gota a gota terc-butillitio 1,6M en n-pentano (13,2 ml), y se agita la mezcla a -78°C durante 15 minutos y se deja que la mezcla se caliente hasta -45°C, y se agita la mezcla durante 45 minutos y luego se enfría de nuevo hasta -78°C. Se añade gota a gota borato de triisopropilo y se agita la mezcla a -78°C durante 15 minutos, y se deja que la mezcla se caliente hasta la temperatura ambiente. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se concentra la mezcla a presión reducida y se le añaden agua y hexano. Se ajusta la capa acuosa a pH 4 por adición de ácido clorhídrico 6N y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae la mezcla con acetato de etilo y metanol dos veces. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se añade éter dietílico al residuo resultante y se recogen los sólidos resultantes por filtración, para obtener ácido 2-metoxi-5-carboxifenilborónico (1,37 g) como un producto bruto.

(2) Se disuelve el ácido 2-metoxi-5-carboxifenilborónico bruto (370 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y se añaden una solución 2,0M de dimetilamina/tetrahidrofurano (1,9 ml), 1-hidroxibenzotriazol dihidrato (725 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (579 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y se le añade una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrae la mezcla con acetato de etilo dos veces. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1), para obtener ácido 2-metoxi-5-dimetilcarbamoilfenilborónico (210 mg). MS (m/z): 224 [M+H]⁺.

30 Ejemplo de Referencia 18

Se trata el correspondiente compuesto de partida de un modo similar al Ejemplo de Referencia 17 para obtener el compuesto.

35 Ejemplo de Referencia 19

(1) Se disuelve 4-sec-butilfenol (3,0 g) en cloroformo y se añade bromo (1,02 ml), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añaden una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo y se separa la mezcla. Se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida, para obtener 2-bromo-4-sec-butilfenol (4,57 g). RMN (CDCl₃): 0,81 (3H,t), 1,19 (3H,d), 1,56 (2H,m), 2,51 (1H,m), 5,33 (1H,s), 6,93 (1H,d), 7,02 (1H,d), 7,26 (1H,s).

(2) Se disuelve 2-bromo-4-sec-butilfenol (1,50 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y se añaden carbonato de potasio (1,18 g) y yodometano (1,12 g), y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden acetato de etilo y agua y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:0→20:1), para obtener 2-bromo-4-sec-butil-1-metoxibenceno (1,58 g). RMN (CDCl₃): 0,80 (3H,t), 1,20 (3H,d), 1,55 (2H,m), 2,51 (1H,m), 3,87 (3H,s), 6,82 (1H,d), 7,07 (1H,d), 7,35 (1H,s).

(3) Se disuelve 2-bromo-4-sec-butil-1-metoxibenceno (1,15 g) en tetrahidrofurano (17 ml) y se enfría la mezcla a -78°C, y se añade gota a gota n-butillitio 1,6M en hexanos y se agita la mezcla a -78°C durante 15 minutos. Se añade a la solución de reacción borato de trimetilo (1,47 g) y se agita la mezcla de reacción a -78°C durante 30 minutos, y se le añaden una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. Se separa la mezcla y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida, para obtener ácido 5-sec-butil-1-metoxibencenoborónico bruto (950 mg). RMN (CDCl₃): 0,81 (3H,t), 1,22 (3H,d), 1,58 (2H,m), 2,58 (1H,m), 3,90 (3H,s), 6,25 (2H,s), 6,85 (2H,d), 7,25 (1H,d), 7,65 (1H,s).

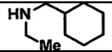
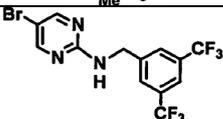
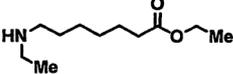
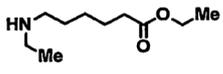
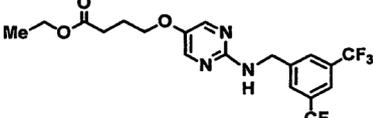
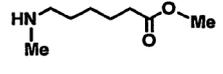
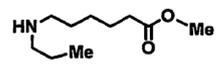
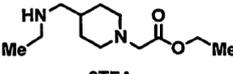
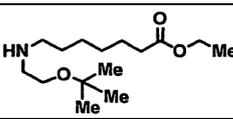
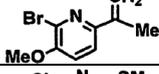
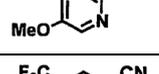
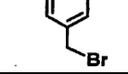
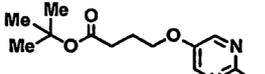
60 Ejemplos de Referencia 20 a 23

Se tratan los correspondientes compuestos de partida de un modo similar al Ejemplo de Referencia 19 para obtener

los compuestos.

Ejemplo de Referencia 24

- 5 Se disuelve 2-bromo-6-yodo-3-metoxipiridina (500 mg) en tolueno seco (5 ml) y se añade gota a gota n-butillitio 1,6M en hexanos (1 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agita la mezcla durante 1 hora y se le añade acetona (0,23 ml), y se agita la mezcla durante la noche. Se añaden a la solución de reacción agua y acetato de etilo y se separa la mezcla, y se lava la capa orgánica con una solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1→3:2), para obtener 2-(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)propan-2-ol (197 mg). MS (m/z): 246/248 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.
- 10

Ej. Referencia N°	Fórmula estructural
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	 2TFA
9	
10	
11	
12	
13	

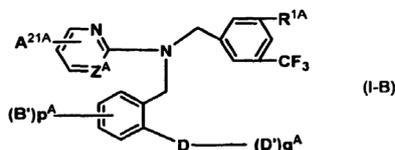
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

Aplicabilidad industrial

5 El presente compuesto de fórmula (1) o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable tiene una actividad inhibitoria frente a la CETP y también muestra una actividad de aumento del nivel de HDL colesterol y una actividad de disminución del nivel de LDL colesterol. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades arterioscleróticas, de la hiperlipemia o la dislipidemia y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I-B):



5

donde

Z^A es N o CH;

10 A^{21A} es un grupo alcoxi eventualmente sustituido por 1 a 2 grupos seleccionados entre un grupo carboxilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo hidroxilo, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo ciano, un grupo tetrazolilo, un grupo alquilsulfonilo y un grupo alquilsulfanilo; un grupo alquilo eventualmente sustituido por 1 a 2 grupos seleccionados entre un grupo carboxilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo

15 alcoholilo, un grupo hidroxilo, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alquilsulfonilo, un grupo ciano, un grupo tetrazolilo, un grupo alquilsulfonilo y un grupo alquilsulfanilo; un grupo morfolinilo; un grupo carboxilo; o un grupo carboxipiperidinilo;

20 R^{1A} es un grupo ciano o un grupo alquilo eventualmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno;

B' es un grupo independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo eventualmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno o un grupo alcoxi eventualmente sustituido por

25 p^A es un número entero de 0 a 3;

D es un grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo fenilo, un grupo pirimidinilo, un grupo tetrazolilo o un grupo oxazolidinilo;

30 D' es un grupo independientemente seleccionado entre un grupo alcoxi eventualmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilsulfanilo, un grupo mono- o dialquilamino, un grupo alqueno, un grupo alquilo eventualmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo carboxialcoxi, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo, un grupo oxo, un grupo cicloalquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxialquilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o dialquilcarbamoilo, un grupo alquilcarbonilamino, un grupo

35 morfolinilo o un grupo carboxialcoxialquilo;

q^A es un número entero de 0 a 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde Z^A es un N, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^{1A} es un grupo alquilo eventualmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde D es un grupo fenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde D' es un grupo independientemente seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi o un grupo alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

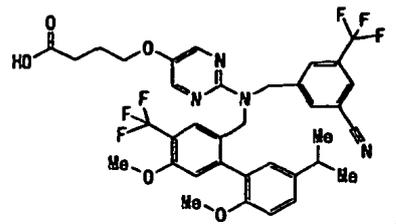
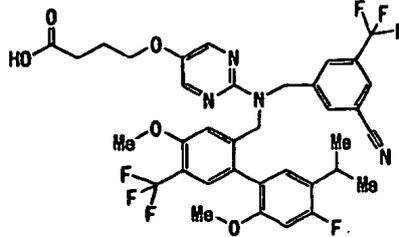
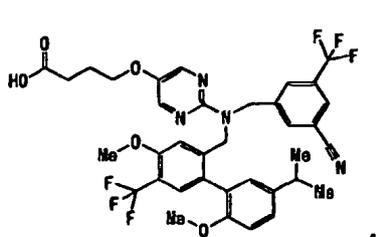
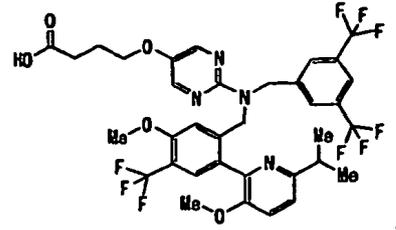
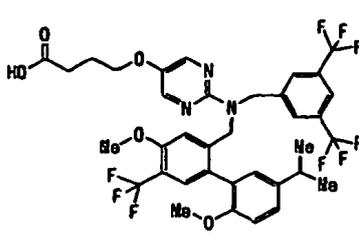
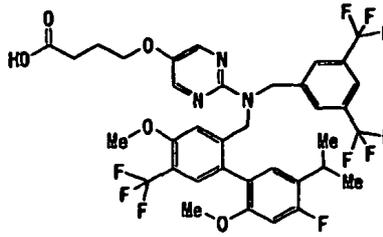
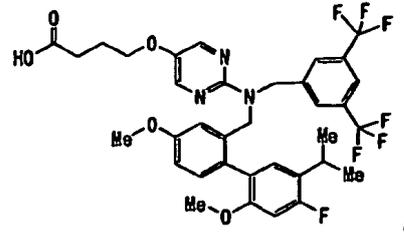
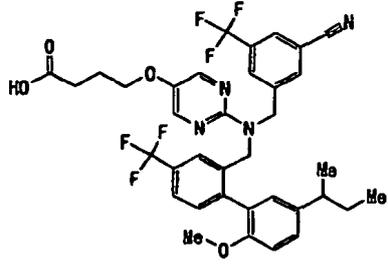
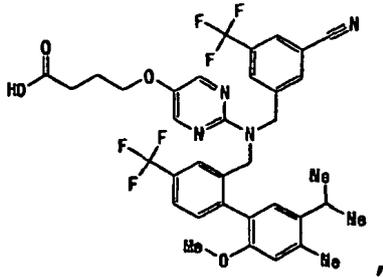
6. El compuesto de la reivindicación 1, donde A^{21A} es un grupo morfolinilo o un grupo alcoxi sustituido por un grupo carboxilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 7. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

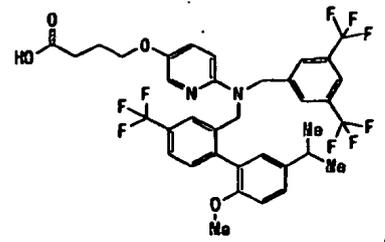
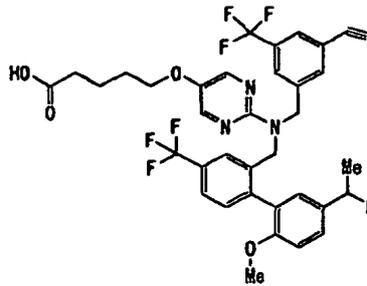
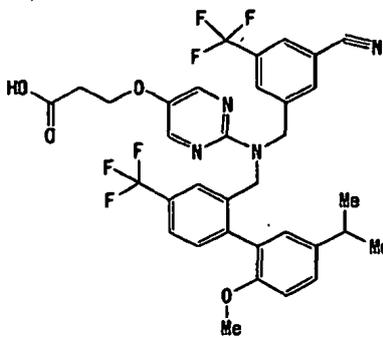
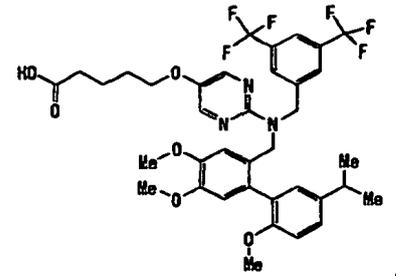
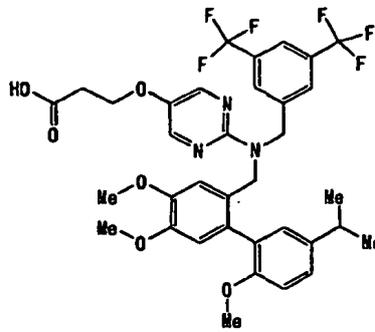
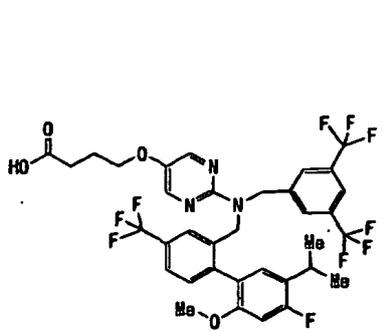
A^{21A} es un grupo alcoxi sustituido por un grupo carboxilo, o un grupo carboxipiperidinilo;

D es un grupo piridilo o un grupo fenilo;

D' es un grupo independientemente seleccionado entre un grupo alcoxi, un átomo de halógeno, un grupo



5



hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, enfermedades cardiovasculares, angina, isquemia, isquemia cardíaca, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, la lesión por reperfusión, reestenosis tras angioplastia, hipertensión, infarto cerebral, ictus cerebral, diabetes, complicación vascular de la diabetes, enfermedades trombóticas, obesidad, endotoxemia, síndrome metabólico, enfermedad cerebrovascular, enfermedad de las arterias coronarias, disfunción ventricular, arritmia cardíaca, enfermedad vascular pulmonar, enfermedad renovascular, enfermedad renal, enfermedad vascular esplácnica, enfermedad hemostática vascular, enfermedad del hígado graso, esteatohepatitis, enfermedad inflamatoria y trastornos autoinmunes, y en otras indicaciones de enfermedades sistémicas, en la modulación de la función inmune, en la enfermedad pulmonar, en la enfermedad antioxidante, en la disfunción sexual, en la disfunción cognitiva, en la esquistosomiasis, en el cáncer, en la regresión del xantoma o en la enfermedad de Alzheimer.