

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 900**

51 Int. Cl.:
C07D 491/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05728670 .0**
96 Fecha de presentación: **01.04.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1730152**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.12.2006**

54 Título: **Derivados de tetrahydroquinolina y un procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:
02.04.2004 JP 2004109550

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.06.2012

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

72 Inventor/es:
**KUBOTA, Hitoshi,;
SUGAHARA, Masakatsu;
FURUKAWA, Mariko;
TAKANO, Mayumi y
MOTOMURA, Daisuke**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 383 900 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de Tetrahydroquinolina y un Procedimiento para su Preparación

5 Campo Técnico

La presente invención hace referencia a un nuevo derivado de tetrahydroquinolina que tiene una actividad inhibidora de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (PTEC).

10 Técnica Anterior

La hipercolesterolemia, especialmente el alto nivel en suero de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), ha sido revelada como un factor de riesgo de enfermedades arterioscleróticas por una serie de estudios epidemiológicos. En realidad, se han utilizado fármacos capaces de disminuir el nivel de colesterol LDL, tales como los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA) con el fin de prevenir las enfermedades arteriales coronarias, y se demostró que tenían algunas ventajas en muchos ensayos clínicos a gran escala. Sin embargo, sus efectos preventivos sobre las enfermedades coronarias son limitados en cierta medida, y no son suficientemente satisfactorios todavía.

Recientemente, se ha revelado que niveles bajos en suero de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) son un potente factor de riesgo de enfermedades arterioscleróticas mediante una serie de estudios epidemiológicos y de grandes ensayos clínicos a gran escala. Se sabe que las HDL tienen diversos efectos antiarterioscleróticos y la atención se centra en la potencialidad de fármacos que aumenten el nivel de colesterol HDL como un medio para la prevención o el tratamiento de las enfermedades arterioscleróticas. Sin embargo, no hay fármacos que puedan ser utilizados de una manera satisfactoria para este propósito. Los fibratos y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa sólo tienen una baja actividad de aumento del colesterol HDL, los derivados de ácido nicotínico pueden aumentar significativamente HDL, pero tiene serios problemas de tolerancia. En consecuencia, ha habido una demanda de un agente bien tolerado que pueda elevar significativamente los niveles de colesterol HDL, previniendo o revirtiendo de ese modo el progreso de la aterosclerosis.

Se sabe que muchas proteínas están implicadas en el mecanismo de regulación para el catabolismo de diversas lipoproteínas. Entre ellos, el papel de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (PTEC) consiguió llamar la atención. La PTEC es una proteína responsable de la transferencia de ésteres de colesterol (EC) y triglicéridos entre las lipoproteínas, y media la transferencia de EC de HDL a LDL o a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). En consecuencia, la actividad de PTEC afecta en gran medida la composición de lípidos en las partículas de lipoproteínas. Por ejemplo, se sabe que la administración de un anticuerpo monoclonal neutralizante de PTEC a conejo o hámster eleva los niveles de colesterol HDL y reduce los niveles de colesterol LDL. Por otra parte, los seres humanos, con disminución o eliminación de la actividad PTEC debido a mutación génica muestran aumento del nivel de colesterol HDL en sangre y reducción del nivel de colesterol LDL en sangre. Por otro lado, se sabe que los ratones y ratas transgénicos preparados para expresar PTEC muestran reducción del nivel de colesterol HDL y aumento del nivel de colesterol LDL. Así, se considera que la PTEC contribuye en gran medida a la regulación de los lípidos del suero, y afecta de ese modo al cambio de perfil de lípidos en suero tal como la disminución del nivel de colesterol HDL y aumento de colesterol LDL. Por consiguiente, se supone que un alto valor de actividad de PTEC induciría arteriosclerosis.

De hecho, la actividad de PTEC varía dependiendo de las especies animales. Se sabe que, las lesiones arterioscleróticas se forman fácilmente por la carga de colesterol en animales con alta actividad de PTEC tales como conejos, mientras que tales lesiones difícilmente se producen en animales con baja actividad de PTEC tales como ratas. Además, se confirma que la supresión continua de la actividad de PTEC mediante la administración de oligodesoxinucleótido antisentido produjo efectos tales como aumento del nivel de colesterol HDL en sangre y reducción de las lesiones arterioscleróticas en conejos alimentados con colesterol.

Los resultados anteriores indican que la actividad de PTEC se encuentra en correlación negativa con el colesterol HDL, y que la inhibición de la actividad de PTEC reduciría el grado de riesgo de enfermedades arterioscleróticas. Por tanto, se espera que los compuestos capaces de inhibir la actividad de PTEC puedan bloquear la transferencia de colesterol de HDL a LDL, aumentando de ese modo el colesterol HDL que tiende a prevenir la arteriosclerosis a la vez que se reduce el colesterol LDL que tiende a promover la arteriosclerosis. De este modo, tales compuestos pueden servir como agente preventivo o terapéutico útil para enfermedades arterioscleróticas, hiperlipemia o dislipidemia y proporcionar un tratamiento médico eficaz por primera vez.

Los ejemplos de los compuestos que tienen actividad inhibidora de la PTEC incluyen derivados de tetrahydroquinolina. Véanse los documentos WO 00/17164, WO 00/17165, WO 00/17166.

Sin embargo, estos compuestos tienen defectos. Es decir, son poco solubles en agua y no pueden ser absorbidos

suficiente in vivo, difícilmente se puede lograr un nivel en sangre suficiente para obtener un efecto medicinal incluso cuando se administran como una formulación normal para administración oral. Véase el documento WO03/63868.

5 Por consiguiente, son muy demandados nuevos compuestos en los que se hayan resuelto los defectos antes mencionados.

El documento FR 2 763 590 A describe algunos compuestos que tienen una subestructura de 4-aminotetrahydroquinolina. No se hace mención respecto a un inhibidor de la PTEC.

10 El documento WO 98/38194 A describe un compuesto que tiene una subestructura de 4-tetrahydroquinolina. No se mencionan compuestos que tengan una actividad inhibidora de la PTEC.

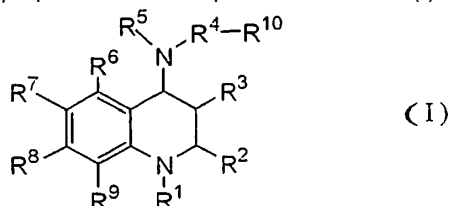
15 C. Wang et al. en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8, (1998), páginas 2685-2688 describen que los compuestos diastereoméricos que tienen una subestructura de 4-aminotetrahydroquinolina se pueden preparar mediante reacción de un derivado de 4-aminotetrahydroquinolina 6 con un aminoácido quiral. No se mencionan compuestos que inhiban PTEC.

20 M.E. Hicks et al. en Life Science 68, (2001), páginas 2685-2694 mencionan que los compuestos sintetizados por C. Wang, como se ha resumido en este documento anteriormente, representan un ligando opioide no peptídico útil para controlar las funciones de los linfocitos.

Descripción de la Invención

25 La presente invención proporciona nuevos derivados de tetrahydroquinolina que tienen una excelente actividad inhibidora de PTEC donde se rectifican los defectos de los compuestos inhibidores de PTEC existentes.

De este modo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



30 donde R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcanilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido), o un grupo carbonilo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido);

35 R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;

R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;

R⁴ es un grupo alquileo opcionalmente sustituido;

40 R⁵ es un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, donde el grupo heterocíclico está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre los siguientes grupos, o dicho grupo heterocíclico está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre los siguientes grupos y adicionalmente con un átomo de halógeno, un grupo oxo y/o hidroxilo:

45 un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo C₃-C₁₀, un grupo alquilo sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alqueno opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₃-C₁₀, un grupo alcoxi sustituido, un grupo cicloalcoxi opcionalmente sustituido, un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamimidilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo amina opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo alcanilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido), un grupo heterociclo-oxi monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterociclo-oxi está opcionalmente sustituido), y un grupo carbonilo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de

oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo carbonilo heterocíclico está opcionalmente sustituido);

R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido o un grupo amino opcionalmente sustituido, o

R^6 y R^7 , o R^7 y R^8 , o R^8 y R^9 se pueden combinar en los extremos para formar un grupo alquileo cuyo grupo alquileo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno, y puede tener uno o varios sustituyentes, y

R^{10} es un anillo aromático que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el anillo aromático está opcionalmente sustituido), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto (I) de la presente invención abarca una mezcla de estereoisómeros, los estereoisómeros respectivos en una forma purificada o purificada sustancialmente. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden aparecer en forma de enantiómeros o diastereoisómeros individuales, o una mezcla de los mismos. Los presentes compuestos incluyen los isómeros respectivos y una mezcla de los mismos. Además, cuando el compuesto (I) tiene un doble enlace, pueden aparecer isómeros geométricos (formas cis y trans), y cuando el compuesto (I) tiene un grupo que contiene un enlace insaturado tal como carboxilo, pueden aparecer formas tautoméricas, y los presentes compuestos incluyen los isómeros respectivos y una mezcla de los mismos.

Además, las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) de la presente invención incluyen una sal intramolecular, un hidrato, solvato, o similar.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "anillo aromático que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno" hace referencia preferiblemente a un "anillo aromático monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno", incluyendo específicamente grupos fenilo, furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, azepinilo, oxepinilo y tiepinilo, y similares.

El término "grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno" hace referencia preferiblemente a un "grupo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno", incluyendo específicamente los siguientes grupos. Los ejemplos del grupo heterocíclico de 5 miembros incluyen grupos 2H-pirrolilo, 3H-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, pirrolidinilo, 1,3-dioxolanilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, 1,2-ditolilo, 1,3-ditolilo, 3H-1,2-oxatiolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,3,4-oxatriazolilo, 1,2,3,5-oxatriazolilo, 3H-1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, 1,3,4-dioxazolilo, 5H-1,2,5-oxatiazolilo y 1,3-oxatiolilo, y similares.

Los ejemplos del grupo heterocíclico de 6 miembros incluyen 2H-piranilo, 4H-piranilo, piridilo, piperidinilo, 1,2-dioxinilo, 1,3-dioxinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-tritranilo, 4H-1,2-oxazinilo, 2H-1,3-oxazinilo, 6H-1,3-oxazinilo, 6H-1,2-oxazinilo, 1,4-oxazinilo, 2H-1,2-oxazinilo, 4H-1,4-oxazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo, 1,4-oxazinilo, o-isoxazinilo, p-isoxazinilo, 1,2,5-ozatiazinilo, 1,2,6-oxatiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo y grupos 1,3,5,2-oxadiazinilo, y similares.

Los ejemplos del grupo heterocíclico de 7 miembros que incluyen grupos azepinilo, oxepinilo y tiepinilo, y similares.

Los ejemplos del grupo heterocíclico de 8 miembros incluyen grupos azocinilo, oxocinilo y tiocinilo, y similares.

Según se utiliza en la presente memoria, el radical heterocíclico del "grupo heterociclo-oxi monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno", el "grupo carbonilo heterociclo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno", y "grupo carbonilamino heterociclo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno" hace referencia al "grupo heterociclo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno" mencionado.

En tales casos en los que la posición de unión para estos anillos aromáticos, grupos heterocíclicos, y similares no se define específicamente, se pretende que la definición abarque todas las posiciones de unión posibles. Por ejemplo,

el término "grupo piridilo" significa 2-, 3- o un grupo 4-piridilo, y el término "grupo tienilo" significa un grupo 2- o 3-tienilo. Lo mismo se aplica a los anillos aromáticos y grupos heterocíclicos.

5 Cuando el grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado, el grupo heterociclo-oxi, el grupo carbonilo heterocíclico y el grupo carbonilo heterociclo que contienen cada uno 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno tienen uno o varios sustituyentes, la sustitución incluye la oxidación de uno o varios heteroátomos en el heterociclo en los grupos respectivos. Específicamente, los compuestos que tienen uno o varios heteroátomos en el heterociclo de dichos grupos como N-óxido, S-óxido (SO) o S,S-dióxido (SO₂) también entran dentro del ámbito de aplicación de la presente invención.

10 El término "halógeno" hace referencia a flúor, cloro, bromo o yodo.

15 El término "grupo alquilo" o "alquilo" significa una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y una cadena hidrocarbonada cíclica saturada que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. En cuanto a la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, se prefieren aquellas que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y son más preferidas aquellas que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. Otros ejemplos preferidos son los grupos alquilo de cadena lineal que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente aquellos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen los 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.

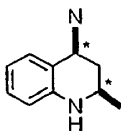
20 El término "grupo alcoxi" o "alcoxi" significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y un grupo alquilo cíclico que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. En cuanto a la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, se prefieren aquellas que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y son más preferidas aquellas que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. Otros ejemplos preferidos son los grupos alcoxi de cadena lineal que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente aquellos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alcoxi incluyen los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, terc-pentoxi, hexoxi e isohexoxi, y similares.

30 El término "grupo alquileo" o "alquileo" significa una cadena hidrocarbonada saturada en la que se elimina un átomo de hidrógeno de cada uno de los carbonos terminales de una cadena hidrocarbonada lineal. Los ejemplos preferidos incluyen un grupo alquileo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, específicamente, los grupos metileno, etileno, trimetileno y tetrametileno, y similares. Cuando un grupo alquileo utilizado en la presente memoria contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno, el término "alquileo" incluye un grupo de fórmula: -O-(CH₂)_m-O-, -S-(CH₂)_m-S-, -NH-(CH₂)_m-NH-, o -O-(CH₂)_m-NH- (donde m es un número entero de 1 a 4), o similares.

40 El término "grupo alcanilo" o "alcanilo" significa un grupo alquilcarbonilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilcarbonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo alquilcarbonilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alcanilo incluyen los grupos acetilo, propionilo, butirilo, valerilo y pivaloilo, y similares.

45 El término "grupo alqueno" o "alqueno" significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace, preferiblemente un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo alqueno que tiene 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alqueno incluyen los grupos vinilo, 1-propenilo, alilo, isopropenilo, butenilo, butadienilo y pentenilo, y similares.

50 Según se utiliza aquí a lo largo de las reivindicaciones y la memoria, cuando el término "mono- o di-alquilo" hace referencia a di-alquilo, los radicales alquilo pueden ser independientes entre sí. Además, un compuesto de fórmula siguiente significa que adopta la configuración (2R*, 4S*), donde (2R*, 4S*) hace referencia a una mezcla, de (2R,4S) y (2S, 4R).



55 Los compuestos de la presente invención tienen actividad inhibitoria de la PTEC y son eficaces para aumentar el colesterol HDL y reducir el colesterol LDL. Por consiguiente, dichos compuestos son útiles en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tales como la arteriosclerosis, la hiperlipidemia, y similares.

Mejor Modo de Llevar a Cabo la Invención

Los compuestos preferidos de la presente invención son aquellos en los que R⁵ es un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, donde el grupo heterocíclico está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre los siguientes grupos, o dicho grupo heterocíclico está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre los siguientes grupos, junto con un átomo de halógeno, un grupo oxo y/o hidroxil:

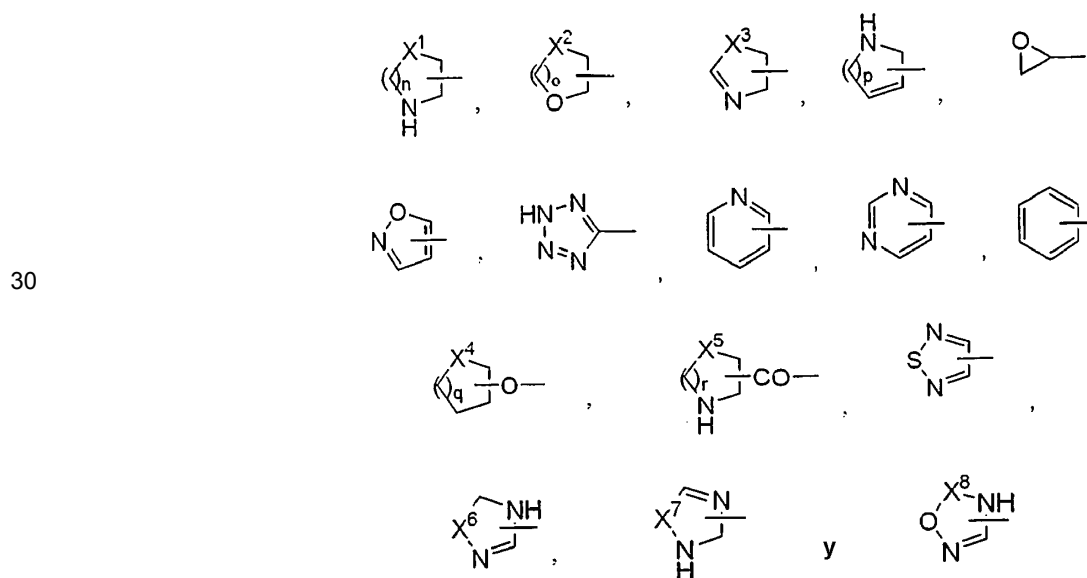
un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo sulfuro, un grupo alquilo C₃-C₁₀, un grupo alquilo sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alqueno opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C₃-C₁₀, un grupo alcoxi sustituido, un grupo cicloalcoxi opcionalmente sustituido, un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamimidoilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido, un grupo alcanoilamino, opcionalmente sustituido, un grupo alcoxycarbonilamino opcionalmente sustituido, un grupo alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilamino opcionalmente sustituido, un grupo carbonilamino heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo carbonilo heterocíclico está opcionalmente sustituido), un grupo sulfonilo, un grupo mono- o di-alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido), un grupo heterocíclico-oxi monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterocíclico-oxi está opcionalmente sustituido), y un grupo carbonilo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo carbonilo heterocíclico está opcionalmente sustituido), y

R¹⁰ es un anillo aromático que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, cuyo anillo aromático está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre los siguientes grupos: un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo hidroxil, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido, un grupo alcanoilamino opcionalmente sustituido, un grupo alquilitio opcionalmente sustituido, y un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido).

El sustituyente o los sustituyentes para el grupo alquilo sustituido, el grupo alquilo opcionalmente sustituido, el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, el grupo alqueno opcionalmente sustituido, el grupo alcoxi sustituido, el grupo alcoxi opcionalmente sustituido, el grupo cicloalcoxi opcionalmente sustituido, el grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, el grupo mono- o di-alquilcarbamoilo opcionalmente sustituido, el grupo alquilitio opcionalmente sustituido, el grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, el grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido, el grupo alcanoilamino opcionalmente sustituido, el grupo alcoxycarbonilamino opcionalmente sustituido, el grupo alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido, el grupo mono- o di-alquilcarbamoilamino opcionalmente sustituido, el grupo mono- o di-alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, el grupo alcanoilamino opcionalmente sustituido, el grupo alqueno opcionalmente sustituido, el grupo carbonilamino heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo carbonilamino heterocíclico está opcionalmente sustituido), el grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido), el grupo heterocíclico-oxi monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterocíclico-oxi está opcionalmente sustituido), y un grupo carbonilo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo carbonilo heterocíclico está opcionalmente sustituido) pueden ser 1-5 grupos seleccionados de los siguientes grupos:

un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo hidroxil; un grupo nitro; un grupo carboxilo; un grupo oxo; un grupo tioxi; un grupo sulfuro; un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxil, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxil, un átomo de

halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo carbamoilo; un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo alcanóilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo alcóxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo alcóxi opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo alcánóilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo alcóxi opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo alcánóilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo alcóxi opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo amino; un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo mono- o di-alquileureido opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo, y un grupo de fórmulas:



donde X¹ y X³ son independientemente CH₂, NH, O, S, SO o SO₂; X² y X⁵ son independientemente CH₂, O, S, SO o SO₂; X⁴ es NH, O, S, SO o SO₂; X⁶ y X⁷ son independientemente O o S; X⁸ es S o SO, y n, o, p, q y r son independientemente un número entero de 1 a 4, donde cada grupo de la fórmula anterior está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de los siguientes grupos:

un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo tioxo, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcóxicarbonilalquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo morfolinilalquilo, un grupo fenilalquilo, un grupo alcanóilo, un grupo hidroxialcanóilo, un grupo alcóxicarbonilalcanóilo, un grupo alcóxi, un grupo fenilalcóxi, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo bencilóxicarbonilo, un grupo mono o dialquilamino, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo mono- o di-sulfamoilo, un grupo alquilsulfonilo y un grupo tetrazolilo.

Además, el "anillo aromático que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno" es preferiblemente un grupo fenilo, naftilo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, furilo, pirimidinilo, triazolilo o tienilo;

El "grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno" es preferiblemente un grupo morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hexahidroazepinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, oxiranilo, pirimidinilo, piridilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, dihidropirimidinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolinilo, oxazolilo, piridazinilo, imidazolinilo, imidazolilo, pirazinilo, tienilo, pirrolilo, furilo o dihidrooxazinilo.

El "grupo heterociclo-oxi monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno" es preferiblemente un grupo morfoliniloxi, tiomorfoliniloxi, piperaziniloxi, pirrolidiniloxi, piperidiniloxi, hexahidroazepiniloxi, pirroliniloxi, imidazolidiniloxi, oxazolidiniloxi, tetrahidropiraniloxi, tetrahidrofuraniloxi, dioxolaniloxi, oxiraniloxi, pirimidiniloxi, piridiloxi, triazoliloxi, tetrazoliloxi, oxadiazoliloxi, dihidropirimidiniloxi, piraziniloxi, tiazoliloxi, oxazoliniloxi, oxazoliloxi, piridaziniloxi, imidazoliniloxi, imidazoliloxi, piraziniloxi, tieniloxi, pirroliloxi, furiloxi o dihidrooxaziniloxi.

El "grupo carbonilo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno" es preferiblemente un grupo morfolinilcarbonilo, tiomorfolinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, hexahidroazepinilcarbonilo, pirrolinilcarbonilo, imidazolidinilcarbonilo, oxazolidinilcarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, dioxolanilcarbonilo, oxiranilcarbonilo, pirimidinilcarbonilo, piridilcarbonilo, triazolilcarbonilo, tetrazolilcarbonilo, oxadiazolilcarbonilo, dihidropirimidinilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, tiazolilcarbonilo, oxazolinilcarbonilo, oxazolilcarbonilo, piridazinilcarbonilo, imidazolinilcarbonilo, imidazolilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, tienilcarbonilo, pirrolilcarbonilo, furilcarbonilo o dihidrooxazinilcarbonilo.

El "grupo carbonilamino heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno" es preferiblemente un grupo morfolinilcarbonilamino, tiomorfolinilcarbonilamino, piperazinilcarbonilamino, pirrolidinilcarbonilamino, piperidinilcarbonilamino, hexahidroazepinilcarbonilamino, pirrolinilcarbonilamino, imidazolidinilcarbonilamino, oxazolidinilcarbonilamino, tetrahidropiranilcarbonilamino, tetrahidrofuranilcarbonilamino, dioxolanilcarbonilamino, oxiranilcarbonilamino, pirimidinilcarbonilamino, piridilcarbonilamino, triazolilcarbonilamino, tetrazolilcarbonilamino, oxadiazolilcarbonilamino, dihidropirimidinilcarbonilamino, pirazinilcarbonilamino, tiazolilcarbonilamino, oxazolinilcarbonilamino, oxazolilcarbonilamino, piridazinilcarbonilamino, imidazolinilcarbonilamino, imidazolilcarbonilamino, pirazinilcarbonilamino, tienilcarbonilamino, pirrolilcarbonilamino, furilcarbonilamino o dihidrooxazinilcarbonilamino.

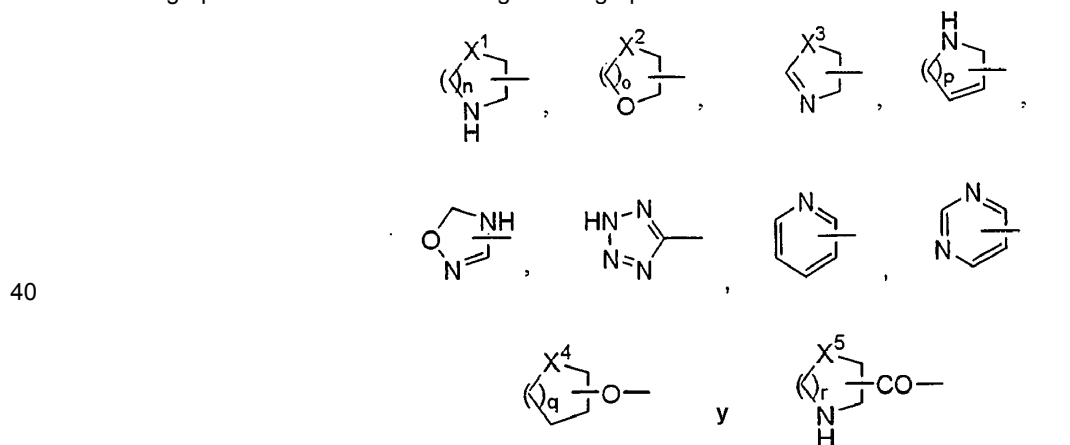
En una realización preferida de la presente invención, R¹ es un átomo de hidrógeno; un grupo alcocarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcocarbonilalcoxi), un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo tetrazolilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo (dicho grupo mono- o di-alquilcarbamoilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo y un grupo alcocarbonilo), un grupo alcanoilamino (dicho grupo alcanoilamino está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno), un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo (dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcocarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcocarbonilalcoxi), un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcocarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcocarbonilalcoxi), un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo, un grupo piperidinilo (dicho grupo piperidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcocarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcocarbonilalcoxi), un grupo pirrolidinilo (dicho grupo pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcocarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcocarbonilalcoxi), y un grupo pirimidinilo (dicho grupo pirimidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxialquilo, un grupo alcocarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcocarbonilalcoxi); un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi; un grupo dihidrooxazolilo

opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo y un grupo hidroxialquilo; un grupo dihidroimidazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo y un grupo hidroxialquilo; un grupo dihidrooxazinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo y un grupo hidroxialquilo; un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo morfolinilo, un grupo piridilo, un grupo cicloalquilo (dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un átomo de halógeno, un grupo amino y un grupo hidroxilo) y un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un átomo de halógeno, un grupo amino y un grupo hidroxilo); un grupo alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo morfolinilo, un grupo piridilo, un grupo cicloalquilo (dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un átomo de halógeno, un grupo amino y un grupo hidroxilo) y un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un átomo de halógeno, un grupo amino y un grupo hidroxilo); un grupo alcanilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo morfolinilo, un grupo piridilo, un grupo cicloalquilo (dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un átomo de halógeno, un grupo amino y un grupo hidroxilo) y un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un átomo de halógeno, un grupo amino y un grupo hidroxilo); un grupo morfolinilcarbonilo; un grupo piperazinilcarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo o un grupo alcoxycarbonilalquilo; un grupo pirrolidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcoxycarbonilalquilo; o un grupo piperidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcoxycarbonilalquilo;

R^5 es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno; donde dicho grupo heterocíclico está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre los siguientes grupos, o dicho grupo heterocíclico está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre los siguientes grupos junto con un átomo de halógeno, un grupo oxo y/o hidroxilo:

- un grupo ciano;
- un grupo nitro;
- un grupo carboxilo;
- un grupo sulfo;
- un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o alcoxycarbonilo;
- un grupo alquilo C_3-C_{10} ;
- un grupo alquilo sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo tetrazolilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo, carboxilo o hidroxilo), un grupo alcanilo, un grupo alcaniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o alcoxi, un grupo mono- o di-alquilsulfamiloamino, un grupo mono- o di-alquileido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo dioxolanilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilo o carboxilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilalquilo o carboxialquilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilo o carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilalquilo o carboxialquilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hexahidroazepinilo, un grupo morfolinilo, y un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo;
- un grupo alqueno opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo benciloxycarbonilo, y un grupo tetrazolilo;
- un grupo alqueno opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo;
- un grupo alcoxi C_3-C_{10} ;
- un grupo alcoxi sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo

hidroxi, un grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo tetrazolilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono-
o di-alquilcarbamoilo (dicho grupo mono- o di-alquilcarbamoilo está opcionalmente sustituido con un grupo
carboxilo, alcocarbonilo o hidroxi), un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un
grupo carboxilo, formilo o hidroxi), un grupo alcanoiloxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo
5 alquilsulfinilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino sustituido con un grupo
carboxilo o alcoxi, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino, un grupo mono- o di-alquileido opcionalmente
sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo carboximetilo,
un grupo oxiranilo, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi o un grupo carboxilo, un grupo
10 morfolinilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcocarbonilo o carboxilo, un grupo
pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcocarbonilalquilo o carboxialquilo, un grupo pirrolidinilo
sustituido con un grupo oxo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcocarbonilo o
carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcocarbonilalquilo o carboxialquilo, un
grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hexahidroazepinilo, un grupo
15 pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo dioxolanilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo
oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo, un grupo oxatiadiazolilo opcionalmente sustituido con
un grupo oxo, un grupo pirrolidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo
piperidiniloxi opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, y un grupo morfolinilcarbonilo; un grupo
20 alcocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo fenilo; un grupo carbamoilo;
un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo
carboxilo, un grupo morfolinilo y un grupo alcoxi; un grupo hidroxycarbamimidoilo;
grupo alquiltio opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxi, un grupo carboxilo y
un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo; un grupo alquilsulfinilo;
un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxi, un grupo
25 carboxilo, un grupo alcocarbonilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo;
un grupo amino;
un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxi, un
grupo carboxilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo mono- o di-alquilamino y un grupo
morfolinilo;
un grupo mono- o di-alcanoilamino opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxi,
30 un grupo alcoxi, un grupo carboxilo y un grupo amino;
un grupo mono- o di-alquilcarbamoilamino opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi;
un grupo morfolinilcarbonilamino;
un grupo sulfamoilo;
un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo;
35 un grupo alcanoililo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxi, un grupo
carboxilo, un grupo alcocarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo mono- o di-alquilamino y un grupo morfolinilo; o
un grupo seleccionado entre los siguientes grupos:



R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, o un grupo mono- o di-alquilamino, donde dichos grupos alquilo, alcoxi y mono- o di-alquilamino están opcionalmente sustituidos con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo y un grupo mono- o di-alquilamino; o R^6 y R^7 , o R^7 y R^8 , o R^8 y R^9 se pueden combinar en los extremos para formar un grupo alquileo que puede contener grupo alquileo de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno; R^{10} es un anillo aromático monocíclico que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno; donde el anillo aromático monocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo tetrazolilo y un grupo dihidrooxazolilo, donde los grupos alquilo, alcoxi, mono- o di-alquilamino-, mono- o di-alquilcarbamoilo, alcanilo y alquiltio están opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, y grupos hidroxilo, alcoxi, amino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, alquilpiperazinilo y alcanilpiperazinilo.

Además, en los compuestos preferidos, el "anillo monocíclico aromático que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno" es un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo furilo o un grupo tienilo; y el "grupo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno" es un grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo dihidropirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo dihidrooxazinilo, un grupo dihidropirazinilo o un grupo pirazolilo.

En los compuestos más preferidos, R^1 es un átomo de hidrógeno; un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcoxycarbonilalcoxi), un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquileo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo tetrazolilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo (dicho grupo mono- o di-alquilcarbamoilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo y un grupo alcoxycarbonilo), un grupo alcanilamino (dicho grupo alcanilamino está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo hidroxilo y átomo de halógeno), un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo (dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcoxycarbonilalcoxi), un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcoxycarbonilalcoxi), un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo, un grupo piperidinilo (dicho grupo piperidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo carboxialcoxi, un grupo alcoxycarbonilalquilo y un grupo carboxialcoxi, un grupo alcoxycarbonilalcoxi), un grupo pirrolidinilo (dicho grupo pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcoxycarbonilalcoxi), y un grupo pirimidinilo (dicho grupo pirimidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo y un grupo carboxialcoxi, un grupo alcoxycarbonilalcoxi); un grupo dihidrooxazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo y un grupo hidroxialquilo, o un grupo mono- o di-carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo morfolinilo, un grupo piridilo, un grupo cicloalquilo (dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un átomo de halógeno, un

grupo amino y un grupo hidroxilo) y un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un átomo de halógeno, un grupo amino y un grupo hidroxilo);

R² es un grupo alquilo;

5 R³ es un átomo de hidrógeno;

R⁴ es un grupo alquileo;

10 R⁵ es un grupo heterocíclico seleccionado entre un grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo dihidropirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo dihidrooxazinilo, un grupo pirazolilo y un grupo dihidropirazinilo, donde dicho grupo heterocíclico está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre los siguientes grupos, o 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre los siguientes grupos y un grupo oxo:

un grupo ciano;

15 un grupo nitro;

un grupo carboxilo;

un grupo sulfuro;

un grupo alquilo C₃-C₁₀;

20 un grupo alquilo sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo tetrazolilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo, carboxilo o hidroxilo), un grupo alcanoiloxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfínilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o alcoxi, un grupo mono- o di-

25 alquilsulfamiloamino, un grupo mono- o di-alquileido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo dioxolanilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcóxicarbonilo o carboxilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcóxicarbonilalquilo o carboxialquilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcóxicarbonilo o carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcóxicarbonilalquilo o carboxialquilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hexahidroazepinilo, un grupo morfolinilo, y un grupo piperidiniloxi opcionalmente sustituido con un grupo alquilo;

30 un grupo alqueno opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo benciloxycarbonilo, y un grupo tetrazolilo; un grupo alquenoiloxi opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo; un grupo alcoxi C₃-C₁₀;

35 un grupo alcoxi sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo tetrazolilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-carbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o hidroxilo, un grupo alcanoiloxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfínilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino sustituido con un grupo carboxilo o alcoxi, un grupo mono- o di-alquilsulfamiloamino, un grupo mono- o di-alquileido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo carboximetilo, un grupo oxiranilo, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi o carboxilo, un grupo morfolinilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcóxicarbonilo o carboxilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcóxicarbonilalquilo o carboxialquilo, un grupo pirrolidinilo

40 opcionalmente sustituido con un grupo oxo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcóxicarbonilo o carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcóxicarbonilalquilo o carboxialquilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hexahidroazepinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo dioxolanilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo, un grupo oxatiadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo, un grupo pirrolidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo piperidiniloxi opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, y un grupo morfolinilcarbonilo; un grupo alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo fenilo; un grupo carbamoilo;

45 un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo carboxilo, un grupo morfolinilo y un grupo alcoxi; un grupo hidroxycarbamimidoilo;

50 un grupo alquiltio opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo; un grupo alquilsulfínilo;

55 un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo; un grupo amino;

60 un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo mono- o di-alquilamino y un grupo morfolinilo; un grupo alcanoilamino opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo carboxilo y un grupo amino;

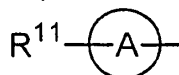
un grupo mono- o di-alquileido opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi; un grupo morfolinilcarbonilamino; un grupo sulfamoilo;

un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo;
 un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo oxo y un grupo carboxilo;
 un grupo tiomorfolinilo oxidado opcionalmente;
 5 un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcanilo, un grupo hidroxialcanoilo, un grupo alcoxialcanoilo, un grupo benciloxycarbonilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo alquilsulfonilo y un grupo tetrazolilo;
 10 un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcanilo, un grupo alcoxi, un grupo fenilalcoxi, un grupo alcoxycarbonilo y un grupo alcoxycarbonilalquilo;
 un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcanilo y un grupo mono- o di-alquilamino;
 15 un grupo pirrolinilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo; un grupo hexahidro diazepinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcanilo; un grupo diazolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo;
 un grupo dioxolanilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo;
 un grupo piridilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo o un grupo hidroxialquilo (dicho grupo piridilo está además oxidado opcionalmente);
 20 un grupo tetrazolilo sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo;
 un grupo dihidrooxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo; un grupo dihidroimidazolilo;
 un grupo dihidrooxazolilo;
 un grupo oxazolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo; un grupo tetrahidropiridilo opcionalmente sustituido con un grupo bencilo; un grupo pirimidinilo;
 25 un grupo tetrahidropiranoilo;
 un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcanilo; un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo, un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcanilo; un grupo tetrahidropiranoiloxi;
 30 un grupo tetrahidrofuraniloxi;
 un grupo tianiloxi oxidado opcionalmente;
 un grupo morfolinilo;
 un grupo piperazinilcarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alcanilo y un grupo alquilo; y
 35 un grupo pirrolidinilcarbonilo;
 R^6 y R^9 son cada uno un átomo de hidrógeno;
 R^7 y R^8 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo mono- o di-alquilamino o un átomo de halógeno; o
 R^7 y R^8 se combinan en los extremos para formar un grupo alquilendioxi, y
 40 R^{10} es un grupo fenilo o piridilo, cuyo grupo fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo mono- o di- alquilamino.

En compuestos preferidos adicionales, R^1 es un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo y un grupo alcoxycarbonilo), un grupo alquenoilo, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo (dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcoxycarbonilalquilo), un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcoxycarbonilalquilo), un grupo piperidinilo (dicho grupo piperidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcoxycarbonilalquilo), y un grupo pirrolidinilo (dicho grupo pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcoxycarbonilalquilo), o un grupo dihidrooxazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo y un grupo hidroxialquilo;
 60 R^5 es un grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo dihidropirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo dihidrooxazinilo, un grupo pirazolilo o un grupo dihidropirazinilo, dicho grupo está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre los siguientes grupos:

- 5 un grupo ciano;
un grupo nitro;
un grupo carboxilo;
un grupo sulfo;
- 10 un grupo alquilo sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o hidroxilo, un grupo alcanoiloxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino, un grupo mono- o di-alquilureido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo di-alquildioxolanilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilo o carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilo o carboxilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hexahidroazepinilo y un grupo morfolinilo;
- 15 un grupo alquenilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo ciano o un grupo benciloxicarbonilo;
grupo alcoxi sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o hidroxilo, un grupo alcanoiloxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino, un grupo mono- o di-alquilureido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo di-alquildioxolanilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilo o carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilo o carboxilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hexahidroazepinilo y un grupo morfolinilo;
- 20 un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo fenilo;
un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo;
un grupo hidroxycarbamimidoilo;
un grupo alquiltio;
un grupo alquilsulfonilo;
- 25 un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo;
un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo mono- o di-alquilamino o un grupo morfolinilo;
un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo;
un grupo morfolinilo;
un grupo tiomorfolinilo oxidado opcionalmente;
- 30 un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo, un grupo alcanoililo y un grupo hidroxialcanoililo;
un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo carboxilo, un grupo alquilo y un grupo alcoxycarbonilo;
un grupo dioxolanilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo;
- 35 un grupo tetrazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo o un grupo morfolinilalquilo;
un grupo dihidrooxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo;
un grupo pirimidinilo; o
un grupo tetrahidropiranilo, y
- 40 R^{10} es un grupo fenilo o piridilo, cuyo grupo fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo mono- o di-alquilamino.

Otra realización de la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) donde R^5 es un grupo de fórmula:



- 50 donde el anillo A es un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, y R^{11} es un grupo seleccionado entre los siguientes grupos:

- 55 un grupo ciano;
un grupo nitro;
un grupo carboxilo;
un grupo sulfo;
- 60 un grupo alquilo sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo, hidroxilo o carboxilo), un grupo alcanoiloxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-

alquilsulfamoilamino, un grupo mono- o di-alquileido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo di-alquildioxolanilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilo o carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilo o carboxilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hexahidroazepinilo y un grupo morfolinilo;

grupo alquenilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo ciano o un grupo benciloxycarbonilo; grupo alcoxi sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo, hidroxilo o carboxilo), un grupo alcanoiloxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinito, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino, un grupo mono- o di-alquileido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo di-alquildioxolanilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilo o carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilo o carboxilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hexahidroazepinilo y un grupo morfolinilo;

un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo fenilo;

un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo;

un grupo hidroxycarbamimidoilo;

un grupo alquiltio;

un grupo alquilsulfinito;

un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo;

un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo mono- o di-alquilamino o un grupo morfolinilo;

un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo;

un grupo morfolinilo;

un grupo tiomorfolinilo oxidado opcionalmente;

un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo, y grupo alcanoil y un grupo hidroxialcanoil;

un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alquilo, un grupo alcoxycarbonilo o un grupo alcoxycarbonilalquilo;

grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alquilo, un grupo alcoxycarbonilo o un grupo alcoxycarbonilalquilo;

un grupo dioxolanilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo;

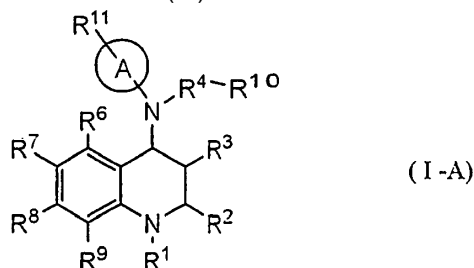
un grupo tetrazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo o un grupo morfolinilalquilo;

un grupo dihidrooxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo;

un grupo pirimidinilo; o

un grupo tetrahidropiranilo;

cuyo compuesto se muestra mediante la fórmula (IA):



donde cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

Una realización más preferida incluye los compuestos de la fórmula (I) donde R¹ es un átomo de hidrógeno; un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcoxycarbonilalcoxi), un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfinito, un grupo alquenilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo tetrazolilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo (dicho grupo mono- o di-alquilcarbamoilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo y un grupo alcoxycarbonilo), un grupo alcanoilamino (dicho grupo alcanoilamino está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo hidroxilo y átomo de halógeno), un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo (dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de

halógeno, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcoxycarbonil-alcoxi), un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxí, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcoxycarbonilalcoxi), un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo, un grupo piperidinilo (dicho grupo piperidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxí, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo y un grupo carboxialcoxi, un grupo alcoxycarbonilalcoxi), un grupo pirrolidinilo (dicho grupo pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxí, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcoxycarbonilalcoxi), y un grupo pirimidinilo (dicho grupo pirimidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo y un grupo carboxialcoxi, un grupo alcoxycarbonilalcoxi); un grupo dihidrooxazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo y un grupo hidroxialquilo, o un grupo mono- o di-carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo morfolinilo, un grupo piridilo, un grupo cicloalquilo (dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un átomo de halógeno, un grupo amino y un grupo hidroxí) y un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un átomo de halógeno, un grupo amino y un grupo hidroxí);

R^2 es un grupo alquilo;
 R^3 es un átomo de hidrógeno;
 R^4 es un grupo alquileo;
 El anillo A y R" son los mismos grupos que se han definido anteriormente;
 R^6 y R^9 son cada uno un átomo de hidrógeno;
 R^7 y R^8 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, o un grupo mono- o di-alquilamino; o se combinan en los extremos para formar un grupo alquilendioxi, y
 R^{10} es un grupo fenilo o piridilo, cuyo grupo fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo hidroxí, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo mono- o di-alquilamino.

Otra realización preferida incluye los compuestos de la fórmula (I) donde el anillo A es un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, y R^{11} es un grupo seleccionado entre los siguientes grupos:

un grupo ciano; un grupo nitro; un grupo carboxilo; un grupo sulfuro; un grupo alquilo sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxí, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido con fenilo o un grupo hidroxí, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino, un grupo mono- o di-alquileureido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo di-alquildioxolanilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilo o carboxilo, piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hexahidroazepinilo y un grupo morfolinilo; un grupo alqueno opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o un grupo benciloxycarbonilo; un grupo alcoxi sustituido con un grupo carboxilo, un grupo hidroxí, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo o un grupo alcoxifenilo; un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo fenilo; un grupo mono- o di-carbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo; un grupo hidroxycarbamimidoilo; un grupo alquiltio; un grupo alquilsulfonilo; un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con grupos alcoxycarbonilo; un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxí, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo mono- o di-alquilamino o un grupo morfolinilo; un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo; un grupo morfolinilo; un grupo tiomorfolinilo oxidado opcionalmente; un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo, un grupo alcanilo y un grupo hidroxialcanilo; un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo alquilo o un grupo alcoxycarbonilo; un grupo dioxolanilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo; un grupo tetrazolilo sustituido con alquilo, un grupo hidroxialquilo o un grupo morfolinilalquilo; un grupo dihidrooxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo; un grupo pirimidinilo, o un grupo tetrahidropiranilo.

Una realización más preferida de la presente memoria incluye compuestos de la fórmula (I) donde R¹ es un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi, o un grupo dihidrooxazolilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxialquilo;

R² es un grupo alquilo;

R³ es un átomo de hidrógeno;

R⁴ es un grupo alquilenilo;

El anillo A y R¹¹ son los mismos grupos que se han definido anteriormente;

R⁶ y R⁹ son cada uno un átomo de hidrógeno, y

R⁷ y R⁸ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 9 átomos de halógeno, un grupo alcoxi, o un grupo mono- o di-alquilamino; o se combinan en los extremos para formar un grupo alquilendioxi, R¹⁰ es un grupo fenilo o piridilo, cuyo grupo fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 9 átomos de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo mono- o di-alquilamino.

Los ejemplos del anillo A incluyen un grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo dihidropirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo dihidrooxazinilo, un grupo imidazolilo, un pirazolilo, un grupo dihidropirazinilo, y similares.

Los compuestos más preferidos incluyen aquellos donde el Anillo A es un grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo pirazinilo, un grupo tiazolilo o un grupo oxazolilo, y R¹¹ es un grupo carboxilo, un grupo ciano, un grupo nitro; un grupo alquilo sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo fenilalcoxi, un grupo hidroxialcoxi, un grupo carboxialcoxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino, un grupo mono- o di-alquileido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo di-alquildioxolanilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo y un grupo morfolinilo; un grupo alquenilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo; un grupo alcoxi sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo fenilalcoxi, un grupo hidroxialcoxi, un grupo carboxialcoxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino, un grupo mono- o di-alquileido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo di-alquildioxolanilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo y un grupo morfolinilo; un grupo alcoxycarbonilo, un grupo hidroxycarbamimidoilo; un grupo alquiltio; un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo; un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi o un grupo mono- o di-alquilamino; un grupo morfolinilo; un grupo tiomorfolinilo oxidado opcionalmente; un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo, un grupo alcanilo y un grupo hidroxialcanilo; un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo o un grupo alcoxycarbonilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo o un grupo alcoxycarbonilo, un grupo tetrazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, o un grupo morfolinilalquilo; un grupo oxodihidrooxadiazolilo; un grupo pirimidinilo; o un grupo tetrahidropiranilo.

Los compuestos aún más preferidos incluyen aquellos donde R¹ es un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo y un grupo alcoxycarbonilo), un grupo alquenilo, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo (dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcoxycarbonilalquilo), un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcoxycarbonilalquilo), un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcoxycarbonilalquilo), un grupo piperidinilo (dicho grupo piperidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcoxycarbonilalquilo), y el grupo pirrolidinilo (dicho grupo pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcoxycarbonilalquilo), o un grupo dihidrooxazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo y un grupo hidroxialquilo;

- R¹⁰ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno y un grupo ciano;
El anillo A es un grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxadiazolilo o un grupo tiazolilo; y
R¹¹ es un grupo carboxilo, un grupo ciano, un grupo nitro; un grupo alquilo sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo fenilalcoxi, un grupo carboxialcoxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino, un grupo mono- o di-alquileido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo di-alquildioxolanilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo y un grupo morfolinilo; un grupo alquenilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo; un grupo alcoxi sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo fenilalcoxi, un grupo carboxialcoxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino, un grupo mono- o di-alquileido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo di-alquildioxolanilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo y un grupo morfolinilo; un grupo hidroxycarbamimidilo; un grupo alquiltio; un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilo; un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo alcoxi, un grupo morfolinilo; un grupo tiomorfolinilo oxidado opcionalmente; un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo, un grupo alcanilo y un grupo hidroxialcanilo; un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo o un grupo alcoxycarbonilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo o un grupo alcoxycarbonilo; un grupo tetrazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, o un grupo morfolinialquilo; un grupo oxodihidrooxadiazolilo; un grupo pirimidinilo; o un grupo tetrahidropiranilo.
- Los compuestos todavía más preferidos incluyen aquellos donde R¹ es un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido con 1 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo cicloalquilo;
R¹⁰ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo ciano, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y un grupo alcoxi;
- El anillo A es un grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo tetrazolilo o un grupo oxadiazolilo;
R¹¹ es un grupo carboxilo; un grupo alquilo sustituido con hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi o un grupo alquilsulfonilo; un grupo alquenilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo; un grupo alcoxi sustituido con un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio o un grupo alquilsulfonilo; un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o un grupo alcoxi, un grupo morfolinilo; un grupo piperidinilo sustituido con grupo carboxilo, o un grupo tetrazolilo sustituido con un grupo hidroxialquilo, R⁷ es un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, o un grupo mono- o di-alquilamino, y
R⁸ es un átomo de hidrógeno.
- Los compuestos especialmente preferidos incluyen aquellos donde R¹ es un grupo etoxicarbonilo, un grupo hidroxietoxicarbonilo, un grupo 2-fluoroetoxicarbonilo, un grupo 2,2-difluoroetoxicarbonilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilo; R² es un grupo etilo, R¹⁰ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo ciano, un grupo trifluorometilo y un grupo metoxi, R⁷ es un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi. En estos ejemplos, otros ejemplos de compuestos especialmente preferidos incluyen aquellos donde R¹ es un grupo carboxi(alcoxi C₂-C₁₀)carbonilo o un grupo alcoxycarbonil(alcoxi C₂-C₁₀)carbonilo, y R², R¹⁰ y R⁷ son los mismos de antes.
- Los compuestos especialmente más preferidos incluyen aquellos donde R¹ es un grupo etoxicarbonilo o un grupo hidroxietoxicarbonilo; R² es un grupo etilo, R¹⁰ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo ciano, un grupo trifluorometilo y un grupo metoxi, R⁷ es un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi.
- Los compuestos más preferidos incluyen los enumerados a continuación.
Éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;
Éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-[[metil-(2-metoxietil)]-amino]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;
Éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;
Éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-carboxipirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;
Éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(2-carboxietil)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;
Éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-[2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El presente compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser administrados por vía oral o parenteral, y se puede formular en preparaciones farmacéuticas con los portadores farmacéuticamente aceptables convencionales correspondientes.

Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) pueden incluir, por ejemplo, sales de metales alcalinos tales como sal de litio, sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal calcio o de magnesio, sales con zinc o aluminio, sales con bases orgánicas tales como amonio, colina, dietanolamina, lisina, etilendiamina, terc-butilamina, terc-octilamina, tris(hidroxi metil)aminometano, N-metilglucosamina, trietanolamina o deshidroabietilamina; 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 maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benenosulfónico o ácido toluenosulfónico, o sales derivadas de aminoácidos ácidos tales como ácido aspártico o ácido glutámico.

Además, las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto (I) pueden incluir, por ejemplo, sales cuaternarias formadas entre un compuesto de fórmula (I) y un haluro de haluro de alquilo o un haluro de fenilalquilo.

Las preparaciones farmacéuticas preferidas para la administración oral del presente compuesto (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formulaciones sólidas tales como comprimidos, gránulos, cápsulas o polvos; y formulaciones líquidas tales como soluciones, suspensiones o emulsiones. Las preparaciones farmacéuticas preferidas para la administración parenteral incluyen inyecciones o infusiones formuladas con agua destilada para inyectables, solución salina fisiológica o solución acuosa de glucosa; supositorios; o preparaciones para su inhalación.

Estas preparaciones farmacéuticas comprenden un compuesto (I) de la presente invención o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y un portador farmacéuticamente aceptable que se utiliza generalmente para la administración oral o parenteral. Los portadores farmacéuticamente aceptables para administración oral incluyen, por ejemplo, un aglutinante (jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, polivinilpirrolidona, y similares), un excipiente (lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de potasio, sorbitol, glicina, y similares), un lubricante (estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, sílice, y similares), un disgregante (almidón de patata, y similares), y un agente humectante (laurilsulfato de sodio anhidro, y similares). Los vehículos farmacéuticamente aceptables para la administración parenteral incluyen, por ejemplo, agua destilada para inyectables, solución salina fisiológica y solución acuosa de glucosa.

La dosis de un compuesto (I) de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo varía dependiendo de la ruta de administración, la edad, el peso corporal, la enfermedad, y el estado/gravedad, del paciente. No obstante, por lo general puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,001 - 1.000 mg/kg/día, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg/día, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 10 mg/kg/día.

Los compuestos de la presente invención tienen una actividad inhibidora de la PTEC y muestran efectos de aumento de colesterol HDL y reducción del colesterol LDL. Por consiguiente, son útiles en la profilaxis o el tratamiento de un sujeto (en particular, los mamíferos, incluyendo seres humanos) que sufren de arteriosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, enfermedades cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, ictus, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, restenosis después de angioplastia, hipertensión, infarto cerebral, ictus cerebral, diabetes, complicaciones vasculares de la diabetes, enfermedades trombóticas, obesidad, endotoxemia, o similares.

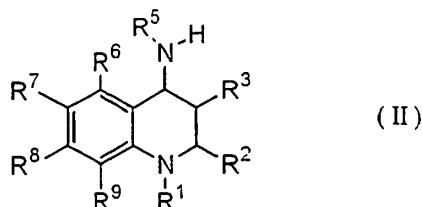
Además, los compuestos de la presente invención pueden ser utilizados combinados con otros fármacos útiles para el tratamiento de estas enfermedades. Por ejemplo, algunos compuestos de la presente invención pueden utilizarse combinados con un inhibidor de la síntesis de colesterol, tales como un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la absorción de colesterol tal como un resina de intercambio aniónico, fibratos, un agente para reducir los triglicéridos tal como la niacina u otro reductor del colesterol tal como un inhibidor de la ACAT.

Los compuestos de la presente invención se caracterizan porque se introduce un grupo amino sustituido con un heterociclo que tiene uno o varios sustituyentes como se ha definido anteriormente en la posición del esqueleto de la 4-tetrahydroquinolina, con lo cual pueden exhibir una excelente actividad inhibidora de PTEC y tienen una biodisponibilidad mejorada. Por encima de todo, se prefieren los compuestos que tienen un grupo carboxilo en la posición terminal de los respectivos sustituyentes $R^1 - R^{11}$, especialmente aquellos que tienen un grupo carboxilo en la posición terminal de R^1 y/o R^5 , o R^1 y/o R^{11} .

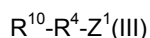
El compuesto (I) de la presente invención se puede preparar por medio de los métodos siguientes.

Procedimiento 1

- 5 El compuesto (I) de la presente invención se puede preparar mediante condensación de un compuesto de fórmula (II):



10 donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (III):



donde Z^1 es un grupo eliminable y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.

- 15 La condensación se puede llevar a cabo en presencia de una base en un disolvente adecuado.

El grupo eliminable incluye un átomo de halógeno incluyendo un átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, y un grupo sulfonyloxi sustituido incluyendo un grupo metanosulfonyloxi, un grupo p-toluenosulfonyloxi, un grupo trifluorometanosulfonyloxi.

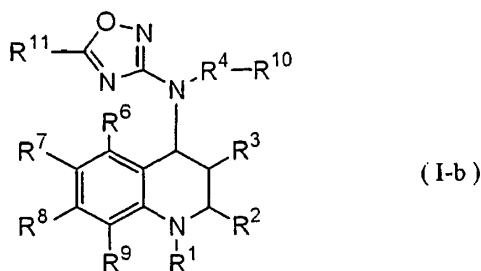
- 20 Se puede utilizar una base convencional como base, y por ejemplo, se puede utilizar preferiblemente un hidruro de metal alcalino incluyendo hidruro de sodio, hidruro de potasio; un hidróxido de metal alcalino incluyendo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio; un hidróxido de metal alcalinotérreo incluyendo hidróxido de bario; un alcóxido de metal alcalino incluyendo metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio; un carbonato de metal alcalino incluyendo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio; un bicarbonato de metal alcalino incluyendo bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio; aminas incluyendo trietilamina, diisopropilamina, metilpiperidina, dimetilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]noneno; piridinas incluyendo piridina, dimetilaminopiridina.

- 30 Se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente cuya dosis no afecte a la reacción, y tal disolvente incluye, por ejemplo, hidrocarburos, incluyendo pentano, hexano; hidrocarburos aromáticos incluyendo benceno, tolueno, nitrobenzoceno; hidrocarburos halogenados, incluyendo diclorometano, cloroformo; éteres incluyendo éter dietílico, tetrahidrofurano; amidas, incluyendo dimetilformamida, N-metilpirrolidona, 1,3-dimetilimidazolidin-2-ona; sulfóxidos incluyendo dimetilsulfóxido; alcoholes, incluyendo metanol, etanol; ésteres, incluyendo acetato de etilo, acetato de butilo; cetonas incluyendo acetona, metil etil cetona; nitrilos incluyendo acetonitrilo; agua, o una mezcla disolvente de los mismos.

La reacción se lleva a cabo desde con refrigeración hasta con calentamiento, preferiblemente de -78°C a 200°C , más preferiblemente de -30°C a 100°C .

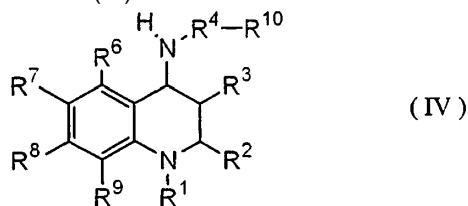
40 Procedimiento 2

Entre los compuestos de fórmula (IA), un compuesto de fórmula (Ib):

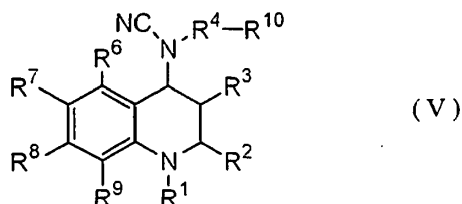


- 45 donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente se puede preparar mediante

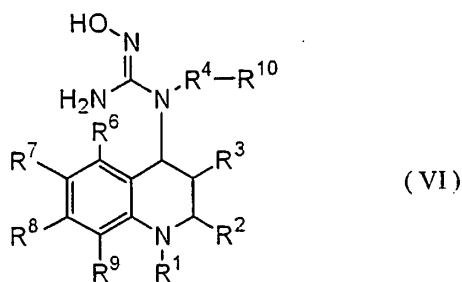
(a) cianación de un compuesto de fórmula (IV):



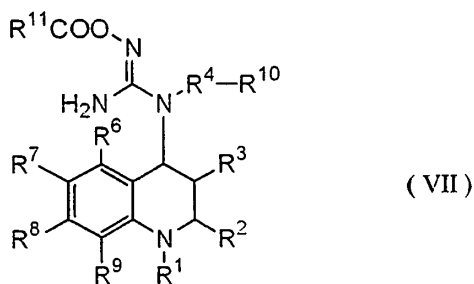
5 donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente para proporcionar un compuesto de fórmula (V):



10 donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, (B) reacción del compuesto (V) con hidroxilamina o una sal del mismo para proporcionar un compuesto de fórmula (VI):



15 donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, (C) alcanoilación del compuesto (VI) para proporcionar un compuesto de fórmula (VII):



20 donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, y además (d) ciclación del compuesto (VII) con una base.

La cianación en el procedimiento (a) se puede llevar a cabo haciendo reaccionar un cianógeno halogenado, en presencia de una base en un disolvente adecuado.

25 El bromuro de cianógeno es preferible como cianógeno halogenado.

En cuanto a la base se puede utilizar preferiblemente una base convencional, y se puede utilizar preferiblemente un carbonato de metal alcalino incluyendo carbonato de potasio, o un bicarbonato de metal alcalino incluyendo bicarbonato de sodio.

30 Se puede utilizar cualquier disolvente que no afecte a la reacción y se puede utilizar preferiblemente el disolvente referido en el Procedimiento 1.

La reacción con hidroxilamina en el procedimiento (b) se puede llevar a cabo en presencia de una base en un disolvente adecuado.

5 En cuanto a la base se pueden utilizar preferiblemente alquilaminas terciarias, incluyendo trietilamina, diisopropiletilamina, y similares.

Se puede utilizar cualquier disolvente cuya dosis no afecte a la reacción y se puede utilizar preferiblemente el disolvente referido en el Procedimiento 1.

10 El procedimiento de alcanoilación en el procedimiento (c) se puede llevar a cabo con un haluro de alcanoilo en presencia de una base en un disolvente adecuado.

15 En cuanto a la base se puede utilizar una base convencional, y se pueden utilizar preferiblemente aminas incluyendo trietilamina o diisopropiletilamina, o piridinas incluyendo piridina, 4-dimetilaminopiridina.

Se puede utilizar cualquier disolvente cuya dosis no afecte a la reacción y se puede utilizar preferiblemente el disolvente referido en el Procedimiento 1.

20 En la ciclación en el procedimiento (d), se puede utilizar una base convencional como base, y se pueden utilizar preferiblemente aminas incluyendo trietilamina o diisopropiletilamina; piridinas incluyendo piridina, 4-dimetilaminopiridina, o alcóxido de metal alcalino incluyendo metóxido de sodio.

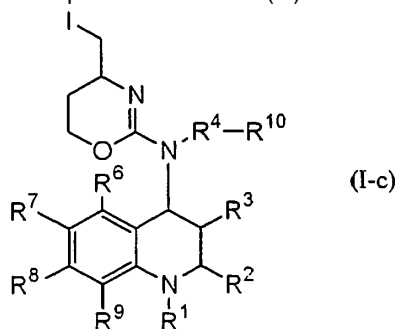
25 Se puede utilizar cualquier disolvente cuya dosis no afecte a la reacción y se puede utilizar preferiblemente el disolvente referido en el Procedimiento 1.

Además, también se puede llevar a cabo in situ la ciclación tras la alcanoilación.

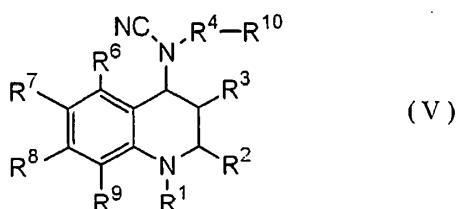
30 La reacción se lleva a cabo desde con refrigeración hasta con calentamiento, preferiblemente de -50°C a 100°C, más preferiblemente de 0°C a 50°C.

Procedimiento 3

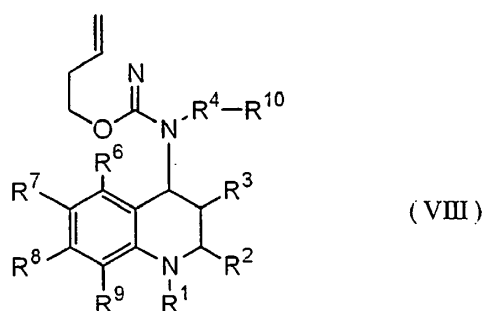
Entre los compuestos de fórmula (IA), un compuesto de fórmula (Ic):



35 donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V):



40 donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente con 3-buten-1-ol para proporcionar un compuesto de fórmula (VIII):



5 donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, seguido de ciclación del compuesto resultante en presencia de yodo, N-yodosuccinimida, o similares.

La reacción con 3-buten-1-ol se puede llevar a cabo en presencia de una base en un disolvente adecuado.

Se puede utilizar cualquier base cuya dosis no afecte a la reacción y se pueden utilizar preferiblemente la base mencionada en el PROCEDIMIENTO 1.

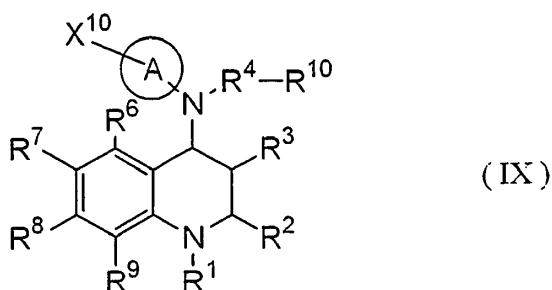
Se puede utilizar cualquier disolvente cuya dosis no afecte a la reacción y se puede utilizar preferiblemente el disolvente referido en el PROCEDIMIENTO 1.

En la ciclación se puede utilizar cualquier disolvente que no afecte a la reacción puede y se puede utilizar preferiblemente el disolvente referido en el PROCEDIMIENTO 1.

La reacción se lleva a cabo desde con refrigeración hasta con calentamiento, preferiblemente de -50°C a 100°C , más preferiblemente de 0°C a 50°C .

20 PROCEDIMIENTO 4

El compuesto de fórmula (IA) también puede prepararse por los métodos siguientes con un compuesto de fórmula (IX):



25 donde X^{10} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.

30 En cada procedimiento de los siguientes apartados (A) a (K), a menos que se especifique lo contrario, se puede utilizar preferiblemente como base la base mencionada en el PROCEDIMIENTO 1.

Adicionalmente, en cada procedimiento de los siguientes apartados (A) a (K) se puede utilizar un ácido convencional como ácido, y salvo que se especifique lo contrario, se puede utilizar preferiblemente un ácido mineral, incluyendo ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, un ácido orgánico representado por ácidos sulfónicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, y similares).

Adicionalmente, en cada procedimiento de los siguientes apartados (A) a (K), se puede utilizar como disolvente cualquier disolvente cuya dosis no afecte a la reacción, y específicamente, se puede utilizar preferiblemente el disolvente mencionado en el PROCEDIMIENTO 1.

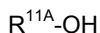
El grupo eliminable incluye un átomo de halógeno incluyendo un átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, y un grupo sulfoniloxi sustituido incluyendo un grupo metanosulfoniloxi, y un grupo trifluorometanosulfoniloxi, un grupo toluenosulfoniloxi.

(A) El compuesto en el que el anillo A es un grupo tetrazolilo y R^{11} es un grupo alquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo alquilo sustituido se pueden preparar mediante alquilación de un compuesto de fórmula (IX) donde el anillo A es un grupo tetrazolilo y X^{10} es un átomo de hidrógeno.

La alquilación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar un compuesto de partida con un compuesto de fórmula:



donde R^{11A} es un grupo alquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo alquilo sustituido y Z^2 hace referencia a un grupo eliminable en un disolvente adecuado en presencia o ausencia de una base, o mediante reacción con un compuesto de fórmula:



donde el símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente en un disolvente adecuado en presencia de fosfinas y ésteres azodicarboxílicos.

La reacción prosigue más preferiblemente cuando se añade una cantidad catalítica de un yoduro de metal alcalino (por ejemplo, yoduro de potasio, y similares).

Tanto las fosfinas como los ésteres azodicarboxílicos que se emplean normalmente en la reacción de Mitsunobu se pueden utilizar preferiblemente. Las fosfinas incluyen, por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina y similares, y los ésteres azodicarboxílicos incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodiformiato de diisopropilo, y similares.

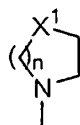
(B) El compuesto en el que el anillo A es un grupo 2-oxodihidropirimidinilo y R^{11} es un grupo alquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo alquilo sustituido se pueden preparar mediante alquilación de un compuesto de fórmula (IX) donde el anillo A es un grupo 2-hidroxipirimidinilo y X^{10} es un átomo de hidrógeno con un compuesto de fórmula:



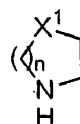
donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.

La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en (A).

(C) El compuesto donde R^{11} es un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo de fórmula:



donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) donde X^{10} es un átomo de halógeno con una amina correspondiente o un compuesto de fórmula:



donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.

La reacción se puede llevar a cabo en presencia o ausencia de una base, y en presencia o ausencia de un catalizador de paladio en un disolvente adecuado.

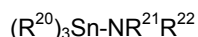
En cuanto al catalizador de paladio, se puede utilizar un catalizador de paladio convencional incluyendo acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, diclorobis(trifenilfosfina)-paladio, diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio, bis-(trifenilfosfina)-acetato de paladio, o similar.

En cuanto a la base, se pueden utilizar preferiblemente un hidróxido de metal alcalino incluyendo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio; un hidróxido de metal alcalinotérreo incluyendo hidróxido de bario; un alcóxido de metal alcalino incluyendo metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, *tert*-butóxido de potasio; un carbonato de metal alcalino incluyendo carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio; un bicarbonato de metal alcalino incluyendo el bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio; un fosfato de metal alcalino incluyendo fosfato de potasio; aminas incluyendo trietilamina, diisopropiletilamina, metilpiperidina, dicitclohexilmetilamina; y piridinas incluyendo piridina, 4-dimetilaminopiridina.

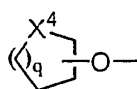
Adicionalmente, se pueden añadir fosfinas en la presente reacción. En cuanto a las fosfinas, se pueden utilizar preferiblemente trifenilfosfina, tributilfosfina, tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno, 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, y similares, como fosfinas.

(D) El compuesto donde R^{11} es un grupo amino opcionalmente sustituido se puede preparar mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula (IX) donde X^{10} es un átomo de halógeno con un compuesto de

fórmula:

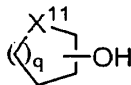


- 5 donde R^{20} es un grupo alquilo y $NR^{21}R^{22}$ es un grupo amino opcionalmente sustituido.
 La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de paladio en presencia o ausencia de una base en un disolvente adecuado.
 Los catalizadores de paladio, las bases y las fosfinas mencionados en el apartado (C) se pueden utilizar de la misma manera que en el apartado (C) anterior.
- 10 (E) El compuesto donde R^{11} es un grupo ciano se puede preparar mediante cianación de un compuesto de fórmula (IX) donde X^{10} es un átomo de halógeno.
 La cianación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar un compuesto de partida con un cianuro metálico incluyendo cianuro de sodio, cianuro de potasio, cianuro de zinc o en presencia de un catalizador de paladio en un disolvente adecuado.
- 15 Se puede utilizar preferiblemente el mismo catalizador de paladio que se ha descrito en el apartado (C).
 (F) El compuesto donde R^{11} es un grupo alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) donde X^{10} es un átomo de halógeno con un alcohol alquílico correspondiente bajo monóxido de carbono utilizando un catalizador de paladio en presencia de una base en un disolvente adecuado.
- 20 Se pueden utilizar preferiblemente el mismo catalizador de paladio y la misma base descritos en el apartado (C).
 Adicionalmente, la reacción se puede llevar a cabo más preferiblemente mediante la adición de un ligando, y como ligando se pueden utilizar preferiblemente las fosfinas referidas en el apartado (C).
 (G) El compuesto donde R^{11} es un grupo alquenilo opcionalmente sustituido se puede preparar mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula (IX) donde X^{10} es un átomo de halógeno con un alqueno correspondiente.
- 25 La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de paladio en presencia o ausencia de una base en un disolvente adecuado.
 Se puede utilizar preferiblemente el mismo catalizador de paladio que se ha descrito en el apartado (C).
 Se puede utilizar preferiblemente la misma base referida en el apartado (C) y también se puede utilizar carbonato de plata.
- 30 Adicionalmente, la reacción se puede llevar a cabo más preferiblemente mediante la adición de un ligando, y como el ligando se pueden utilizar preferiblemente las fosfinas mencionadas en el apartado (C).
 (H) El compuesto donde R^{11} es un grupo alcoxi que tiene de 3 a 10 átomos de carbono o un grupo alcoxi sustituido se pueden preparar mediante alcoxilación de un compuesto de fórmula (IX) donde X^{10} es un átomo de halógeno.
- 35 La alcoxilación se puede llevar a cabo añadiendo opcionalmente un catalizador de cobre para hacer reaccionar un compuesto de partida con un alcohol correspondiente en un disolvente adecuado o puro en presencia de una base.
 Se puede utilizar preferiblemente la misma base referida en el apartado (C), en particular, carbonato de cesio.
- 40 Se puede utilizar preferiblemente el catalizador de cobre incluyendo yoduro de cobre, bromuro de cobre, cloruro de cobre, acetato de cobre, trifluorometanosulfonato de cobre, y similares.
 Además, la reacción prosigue más preferiblemente cuando se añade 1,10-fenantrolina, 2-aminopiridina, o similar.
- 45 (I) El compuesto donde R^{11} es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido se puede preparar mediante acoplamiento de un compuesto de fórmula (IX) donde X^{10} es un átomo de halógeno con los ácidos borónicos heterocíclicos correspondientes o un éster borónico heterocíclico correspondiente.
 El acoplamiento se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de paladio, y en presencia o ausencia de una base en un disolvente adecuado.
 La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (C).
- 50 (J) El compuesto donde R^{11} es un grupo alcoxicarbonilalquilsulfonilo se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IX) donde X^{10} es un átomo de halógeno con una sal de metal alcalino de ácido alcoxicarbonilalquilsulfínico.
 La sal de metal alcalino de ácido alcoxicarbonilalquilsulfínico se puede preparar de acuerdo con el método descrito, por ejemplo, por Baskin et al., en Tetrahedron Lett., 43, 8479 (2002).
- 55 Adicionalmente, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de cobre en un disolvente adecuado de acuerdo con el método descrito en la literatura mencionada.
 Se puede utilizar el mismo catalizador de cobre que se ha descrito en el apartado (H), y, en particular, se puede utilizar preferiblemente yoduro de cobre.
- 60 (K) El compuesto donde R^{11} es un grupo de fórmula:



donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente se puede preparar mediante

condensación de un compuesto donde R¹¹ es un grupo hidroxilo con un compuesto de fórmula:



donde X¹¹ es O, SO, SO₂ o NR^p (R^p es un grupo protector) y q es un número entero de 1 a 4, y si fuera necesario, mediante la eliminación de un grupo protector para el grupo amino.

5 En cuanto al grupo protector, se puede utilizar un grupo protector convencional incluyendo un grupo benciloxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, y similares.

10 La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado en presencia de fosfinas y ésteres azodicarboxílicos. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el PROCEDIMIENTO 4-(A).

La eliminación de un grupo protector se puede llevar a cabo de una manera convencional incluyendo reducción catalítica, tratamiento con ácido, y similares, dependiendo del tipo de grupo protector.

15 Las reacciones (A) a (K) para las conversiones de R¹¹ también se pueden aplicar también a la conversión de la misma manera de un sustituyente distinto (R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ o R¹⁰) según sea apropiado.

20 Adicionalmente, uno o varios sustituyentes de un compuesto (I) de la presente invención se pueden convertir en uno o varios diferentes dentro del alcance del compuesto (I) de acuerdo con los métodos siguientes, según sea apropiado.

En cada uno de los procedimientos siguientes, como base se puede utilizar una base convencional, y a menos que se especifique lo contrario, se puede utilizar preferiblemente la base mencionada en el PROCEDIMIENTO 1.

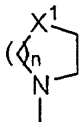
25 Adicionalmente, en cada uno de los procedimientos siguientes, como ácido se puede utilizar un ácido convencional, y a menos que se especifique lo contrario, se puede utilizar preferiblemente un ácido mineral, incluyendo ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, o un ácido orgánico representado por ácidos sulfónicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico) o ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético).

30 Además, adicionalmente, en cada uno de los procedimientos siguientes, se puede utilizar cualquier disolvente cuya dosis no afecte a la reacción, y, como tal, se puede utilizar preferiblemente el disolvente mencionado en el PROCEDIMIENTO 1.

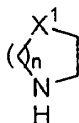
35 El grupo eliminable incluye un átomo de halógeno incluyendo un átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, y un grupo sulfonyloxi sustituido incluyendo un grupo metanosulfonyloxi, un grupo trifluorometanosulfonyloxi, y un grupo toluenosulfonyloxi.

40 Además, en cada uno de los procedimientos siguientes, "un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que tiene uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y átomo de nitrógeno" en R⁵ es referido simplemente como "un grupo heterocíclico".

(1) El compuesto donde R⁵ es un grupo heterocíclico sustituido con un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo de fórmula:



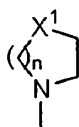
45 donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto (I) donde R⁵ es un grupo heterocíclico sustituido con un grupo alquilsulfonyloxi opcionalmente sustituido con una amina correspondiente o un compuesto de fórmula:



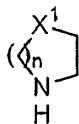
50 donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, en presencia de un catalizador de paladio, y en presencia o ausencia de una base en un disolvente adecuado o puro.

La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el PROCEDIMIENTO 4 - (C).

(2) El compuesto donde R⁵ es un grupo heterocíclico sustituido con un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo de fórmula:



donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente también se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto donde R^5 es un grupo heterocíclico sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con una amina correspondiente o un compuesto de fórmula:



5 donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.
La reacción se puede llevar a cabo añadiendo opcionalmente un catalizador de cobre en presencia o ausencia de una base en un disolvente adecuado.

10 Como catalizador de cobre se pueden utilizar preferiblemente yoduro de cobre, bromuro de cobre, cloruro de cobre, acetato de cobre, trifluorometanosulfonato de cobre, y similares..

Se puede utilizar preferiblemente la misma base referida en el PROCEDIMIENTO 4-(C).

Adicionalmente, la reacción prosigue más preferiblemente cuando se añade N,N'-dimetiletilendiamina, 1,10-fenantrolina, etilenglicol, fenilfenol, y similares..

15 (3) El compuesto donde R^5 es un grupo heterocíclico sustituido con un grupo alquiltio opcionalmente sustituido se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto donde R^5 es un grupo heterocíclico sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con un alquiltio correspondiente.

La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera como se ha descrito previamente en el PROCEDIMIENTO 4-(H) y facilitar mediante la adición de 1,10-fenantrolina o etilenglicol.

20 (4) El compuesto donde R^5 es un grupo heterocíclico sustituido con un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido se puede preparar mediante acoplamiento de un compuesto donde R^5 es un grupo heterocíclico sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con un compuesto de alquilestaño heterocíclico correspondiente.

La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera como el PROCEDIMIENTO 4-(D).

25 (5) El compuesto donde R^5 es un grupo heterocíclico sustituido con un grupo alcoxi o un grupo alcoxifenilalcoxi se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto donde R^5 es un grupo heterocíclico sustituido con un grupo alquilsulfonilo con un alcóxido de metal alcalino correspondiente en un disolvente adecuado. El alcóxido de metal alcalino correspondiente se puede obtener tratando un alcohol alquílico correspondiente con hidruro de metal alcalino o metal alcalino en el disolvente mencionado.

30 (6) El compuesto que tiene un grupo aminoalquilo como sustituyente en R^5 se puede preparar reduciendo catalíticamente un compuesto que tiene un grupo ciano o un grupo cianoalquilo como sustituyente en R^5 .

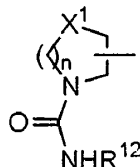
La reducción catalítica se puede llevar a cabo mediante el uso de un catalizador bajo hidrógeno en un disolvente adecuado de acuerdo con una manera convencional. El catalizador incluye un catalizador de paladio incluyendo paladio-carbono, un catalizador de níquel incluyendo níquel Raney, un catalizador de platino incluyendo platino-carbono, y similares.

35 (7) El compuesto que tiene un grupo mono- o di-alquilsulfamoilaminoalquilo opcionalmente sustituido como sustituyente en R^5 se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo aminoalquilo como sustituyente en R^5 con un mono- o di-alquilsulfamoilo halogenado correspondiente.

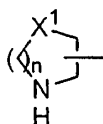
La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado en presencia de una base.

40 (8) El compuesto que tiene un grupo mono-alquilcarbamoilaminoalquilo opcionalmente sustituido como un sustituyente en R^5 se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo aminoalquilo como sustituyente en R^5 con un isocianato de alquilo correspondiente en un disolvente adecuado.

(9) El compuesto que tiene un grupo de fórmula:



45 donde R^{12} es un grupo alquilo y el otro símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente en cuanto al sustituyente en R^5 se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo de fórmula:



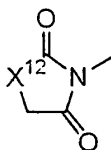
donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente en cuanto al sustituyente en R⁵ con un alquilisocianato (R¹²NCO) correspondiente. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (8).

5 (10) El compuesto que tiene un grupo mono- o di-alquilcarbamoilaminoalquilo opcionalmente sustituido como sustituyente en R⁵ se puede preparar mediante condensación de un compuesto que tiene un grupo aminoalquilo como sustituyente en R⁵ con una mono- o di-alquilamina opcionalmente sustituida utilizando un agente de carbonilación en un disolvente adecuado en presencia o ausencia de una base.

Se puede utilizar un agente de carbonilación convencional tal como carbonildiimidazol, fosgeno, trifosgeno, y similares.

10 (11) El compuesto que tiene un grupo morfolinilcarbonilamino como sustituyente en R⁵ se puede preparar mediante condensación de un compuesto que tiene un grupo amino como sustituyente en R⁵ con morfolina utilizando un agente de carbonilación en un disolvente adecuado. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (10).

15 (12) El compuesto que tiene un grupo de fórmula:



donde X¹² es O o NH como sustituyente en R⁵ se pueden preparar mediante tratamiento de un compuesto que tiene un grupo de fórmula

20 HX¹²-CH₂-CONH-

donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente en cuanto al sustituyente en R⁵ con un agente de carbonilación en un disolvente adecuado.

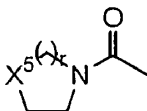
La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (10).

25 (13) El compuesto que tiene un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido como sustituyente en R⁵ se puede preparar mediante condensación de un compuesto que tiene un grupo carboxilo como sustituyente en R⁵ con una amina deseable.

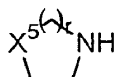
La condensación se puede llevar a cabo utilizando un agente condensante en un disolvente adecuado. Se puede utilizar preferiblemente un agente condensante convencional tal como dicitohexilcarbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, carbonildiimidazol, y similares.

30 Además, la condensación se puede llevar a cabo más preferiblemente mediante la adición de un agente activador incluyendo 1-hidroxibenzotriazol, 1-hidroxisuccinimida, y similares.

(14) El compuesto que tiene un grupo de fórmula:



35 donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente en cuanto al sustituyente en R⁵ se puede preparar mediante condensación de un compuesto que tiene un grupo carboxilo como sustituyente en R⁵ con un compuesto de fórmula:



donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.

40 La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (13).

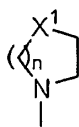
(15) El compuesto que tiene un grupo tetrazolilo como sustituyente en R⁵ se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo ciano como sustituyente en R⁵ con una azida de metal alcalino en presencia de un ácido en un disolvente adecuado.

La azida de metal alcalino incluye azida de sodio, azida de litio, y similares.

45 Como ácido se puede utilizar preferiblemente una sal de amonio de un haluro de hidrógeno incluyendo cloruro de amonio.

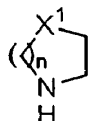
(16) El compuesto que tiene un grupo alquiltetrazolilo opcionalmente sustituido como sustituyente en R⁵ se puede preparar mediante alquilación de un compuesto que tiene un grupo tetrazolilo como sustituyente en R⁵. La alquilación se puede llevar a cabo de la misma manera que en el PROCEDIMIENTO 4-(A).

50 (17) El compuesto que tiene un grupo amino opcionalmente sustituido o un grupo de fórmula:



donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente en cuanto al sustituyente en R⁵ se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto que tiene un átomo de halógeno o un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido como sustituyente en R⁵ con una amina correspondiente o un compuesto de fórmula:

5

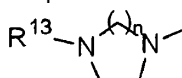


donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.

La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente en presencia o ausencia de una base en un disolvente adecuado.

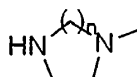
10

(18) El compuesto que tiene un grupo alquilamino opcionalmente sustituido o un grupo de fórmula:



donde R¹³ es un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo morfolinilo o un grupo fenilo, y n tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente en cuanto al sustituyente en R⁵ se puede obtener mediante reacción de un compuesto que tiene un grupo amino o un grupo de fórmula:

15



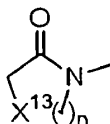
donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente en cuanto al sustituyente en R⁵ con un haluro de alquilo correspondiente o un éster alquilsulfónico correspondiente.

Se puede utilizar preferiblemente el éster alquilsulfónico incluyendo éster metanosulfónico, éster toluenosulfónico, éster trifluorometanosulfónico, y similares.

20

La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente en presencia o ausencia de una base en un disolvente adecuado.

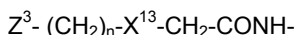
(19) El compuesto que tiene un grupo de fórmula:



25

donde X¹³ es O o NH, y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente en cuanto al sustituyente en R⁵ se puede preparar mediante cierre del anillo de un compuesto que tiene un grupo de fórmula:

30



donde Z³ es un grupo eliminable y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente en cuanto al sustituyente en R⁵.

La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente en presencia o ausencia de una base en un disolvente adecuado.

35

(20) El compuesto que tiene un grupo carboxilo como sustituyente en R⁵ se puede preparar mediante hidrólisis de un compuesto que tiene un grupo alcoxicarbonilo como sustituyente en R⁵.

La hidrólisis se puede llevar a cabo tratando un compuesto de partida con una base o un ácido en un disolvente adecuado de acuerdo con una manera convencional. Como base se puede utilizar preferiblemente un hidróxido de metal alcalino.

40

(21) El compuesto que contiene un grupo carboxilo como sustituyente en R⁵ se puede preparar mediante hidrólisis de un compuesto que contiene un grupo ciano como sustituyente en R⁵.

La hidrólisis se puede llevar a cabo tratando un compuesto de partida con un ácido en un disolvente adecuado.

(22) El compuesto que contiene un grupo carbamilo como sustituyente en R⁵ se puede preparar mediante hidrólisis de un compuesto que contiene un grupo ciano como sustituyente en R⁵.

45

La hidrólisis se puede llevar a cabo tratando un compuesto de partida con un ácido en un disolvente adecuado.

(23) El compuesto que tiene un grupo carboxialquilo como sustituyente en R⁵ también se puede preparar mediante reducción catalítica de un compuesto que tiene un grupo carboxialqueno, un grupo benciloxicarbonilalqueno o un grupo benciloxicarbonilalquilo como sustituyente en R⁵.

La reducción catalítica se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (6).

(24) El compuesto que tiene un grupo hidroxilo como sustituyente en R⁵ se puede preparar mediante hidrólisis de un compuesto en el que R⁵ tiene un grupo alcoilo.

La hidrólisis se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (20).

(25) El compuesto que contiene sulfino (SO) o sulfóxido (SO₂) en un sustituyente en R⁵ se puede preparar mediante oxidación de un compuesto que tiene S en un sustituyente en R⁵ (por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo tiomorfolinilo o un grupo alquiltioalquilo como sustituyente en R⁵).

La oxidación se puede llevar a cabo tratando un compuesto de partida con un agente oxidante en un disolvente adecuado.

Como agente oxidante se pueden utilizar preferiblemente peróxidos tales como peróxido de hidrógeno, ácido m-cloroperbenzoico, hidroperóxido de acetilo, y similares.

(26) El compuesto que contiene N-óxido en un sustituyente en R⁵ se puede preparar mediante oxidación de un compuesto que tiene N en un sustituyente en R⁵ (por ejemplo, un compuesto que tiene un grupo piridilo como sustituyente en R⁵).

La oxidación se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (25).

(27) El compuesto que tiene un grupo 1,2-dihidroalquilo como sustituyente en R⁵ se puede preparar mediante tratamiento de un compuesto que tiene un grupo alquilo sustituido con un grupo mono- o di-alquildioxolanilo como sustituyente en R⁵ con un ácido en un disolvente adecuado.

También se puede utilizar preferiblemente como ácido una resina fuertemente ácida, además de los anteriormente descritos.

(28) El compuesto que tiene un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi opcionalmente sustituido como sustituyentes en R⁵ se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo oxiranilalquilo como sustituyente en R⁵ con una sal de metal alcalino del correspondiente alcohol en un disolvente adecuado.

La sal de metal alcalino del alcohol incluye una sal de litio, una sal de sodio, una sal de potasio, y similares.

(29) El compuesto que tiene un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo y un grupo amino, o un grupo alquilo sustituido con un grupo hidroxilo y un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido como sustituyente en R⁵ se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo oxiranilalquilo como sustituyente en R⁵ con amoníaco o una mono- o di-alquilamina correspondiente en un disolvente adecuado.

(30) El compuesto que tiene un grupo hidroxycarbamimidoilo como sustituyente en R⁵ se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo ciano como sustituyente en R⁵ con hidroxilamina o una sal en un disolvente adecuado. Este procedimiento se puede llevar a cabo de la misma manera que en el PROCEDIMIENTO 2-(b) descrito anteriormente.

(31) El compuesto que tiene un grupo oxodihidrooxadiazolilo como sustituyente en R⁵ se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo hidroxycarbamimidoilo como sustituyente en R⁵ con un agente de carbonilación en un disolvente adecuado en presencia o ausencia de una base.

Se puede utilizar el mismo agente de carbonilación que se ha descrito en el apartado (10).

(32) El compuesto que tiene un grupo sulfo como sustituyente en R⁵ se puede preparar mediante hidrólisis de un compuesto que tiene un grupo alcoxicarbonilalquilsulfonilo como sustituyente en R⁵.

La hidrólisis se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (20).

(33) El compuesto que tiene un grupo sulfomilo como sustituyente en R⁵ se puede preparar mediante condensación de un compuesto que tiene un grupo sulfo como sustituyente en R⁵ con una amina deseable.

La condensación se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de un compuesto que tiene un grupo sulfo como sustituyente en R⁵ con un agente halogenante en un disolvente adecuado, seguido de reacción del compuesto resultante con una amina deseable en la presencia o ausencia de una base.

Se puede utilizar un agente halogenante convencional incluyendo haluro de tionilo, oxihaluro de fósforo, o similar puede ser utilizado.

(34) El compuesto que tiene un grupo hidroxialquilo como sustituyente en R⁵ se puede preparar mediante reducción de un compuesto que tiene un grupo carboxialquilo como sustituyente en R⁵, o mediante conversión del grupo carboxilo en un anhídrido de ácido o un éster y reducción del compuesto resultante.

Un procedimiento para la conversión en un anhídrido de ácido se puede llevar a cabo haciendo reaccionar un compuesto de partida con un formiato de alquilo halogenado en un disolvente adecuado en presencia de una base.

Un procedimiento para la conversión en un éster se puede llevar a cabo haciendo reaccionar un compuesto de partida con un alcohol en presencia de un agente condensante en un disolvente adecuado. Este procedimiento se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (33), excepto que se utiliza un alcohol deseable en lugar de amina.

La reducción se puede llevar a cabo tratando el compuesto resultante con un agente reductor en un disolvente adecuado.

Como agente reductor se pueden utilizar preferiblemente hidruros de boro (borohidruro de sodio, y similares), hidruros de aluminio (hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, y similares).

(35) El compuesto donde R¹⁰ es un grupo aromático sustituido con un grupo ciano, que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y átomo de nitrógeno (en adelante, referido como "un grupo aromático"), se puede preparar mediante cianación

de un compuesto en el que R^{10} es un grupo aromático sustituido con un átomo de halógeno.

La cianación se puede llevar a cabo de la misma manera que en el PROCEDIMIENTO 4-(E).

(36) El compuesto donde R^1 es un átomo de hidrógeno se puede preparar mediante tratamiento con ácido o reducción de un compuesto donde R^1 es un grupo terc-butoxicarbonilo o un grupo benciloxicarbonilo.

5 El tratamiento con ácido se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (27) y la reducción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (23).

(37) El compuesto donde R^1 es un grupo alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, o un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto donde R^1 es un átomo de hidrógeno con un agente de carbonilación, o un alcohol deseable o una amina deseable en un disolvente

10 adecuado.

La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (10).

(38) El compuesto que tiene un grupo amino como sustituyente en R^5 se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo carboxilo como sustituyente en R^5 en las condiciones de la reacción de transposición de Curtius.

15 La reacción de trasposición de Curtius se puede llevar a cabo utilizando un agente de azidación convencional (por ejemplo, difenilfosforilazida) en un disolvente adecuado en presencia de una base.

La reacción también se puede llevar a cabo mediante la adición de un alcohol para proporcionar un compuesto que tiene un grupo alcoxicarbonilamino opcionalmente sustituido como sustituyente en R^5 , seguido de la eliminación del grupo alcoxicarbonilo.

20 La eliminación del grupo alcoxicarbonilo se puede llevar a cabo de una manera convencional tal como un tratamiento con ácido o una reducción en función del tipo de grupo alcoxicarbonilo que vaya a ser eliminado. El tratamiento con ácido se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (27) y la reducción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (23).

(39) El compuesto que tiene un grupo hidroxilo como sustituyente en R^5 se puede preparar mediante reducción catalítica de un compuesto que tiene un grupo benciloxi como sustituyente en R^5 . La reducción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (23).

(40) El compuesto que tiene un grupo oxo como sustituyente en R^5 se puede preparar mediante oxidación de un compuesto que tiene un grupo hidroxilo como sustituyente en R^5 .

La oxidación se puede llevar a cabo mediante el uso de un agente oxidante en un disolvente adecuado.

30 Se puede utilizar un agente oxidante convencional como agente oxidante, tal como un complejo de cromatopiridina, clorocromato de piridinio, dicromato de piridinio, reactivo de Dess-Martin (1,1,1-tris(acetoxi)-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-ona), dimetilsulfóxido, y similares.

(41) El compuesto que contiene un grupo alcoxi opcionalmente sustituido como sustituyente en R^5 se puede preparar mediante alquilación de un compuesto que contiene un grupo hidroxilo como sustituyente en R^5 .

35 La alquilación se puede llevar a cabo mediante el uso de un compuesto correspondiente de la misma manera que en el PROCEDIMIENTO 4-(A).

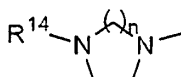
(42) El compuesto que tiene un grupo opcionalmente sustituido alcanoilamino como sustituyente en R^5 se puede preparar mediante condensación de un compuesto que tiene un grupo amino como sustituyente en R^5 con un ácido carboxílico correspondiente o un derivado reactivo del mismo.

40 La condensación con el ácido carboxílico correspondiente se puede llevar a cabo preferiblemente en un disolvente adecuado en presencia de un agente condensante. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (13).

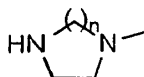
Además, la condensación con el derivado reactivo de ácido carboxílico correspondiente se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado o puro en la presencia o ausencia de una base.

45 El derivado reactivo incluye un haluro de ácido, un anhídrido de ácido, un éster activado, una amida activada, y similares.

(43) El compuesto que tiene un grupo de fórmula:



50 donde R^{14} es un grupo alcanoilamino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alcoxi, y n tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente en cuanto al sustituyente en R^5 se puede preparar mediante condensación de un compuesto de un grupo de fórmula:



donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente en cuanto al sustituyente en R^5 con un ácido carboxílico correspondiente o un derivado reactivo.

55 La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (42).

(44) El compuesto que tiene un grupo maleimida como sustituyente en R^5 se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo amino como sustituyente en R^5 con un anhídrido maleico. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado.

60 (45) El compuesto que tiene un grupo alquilo sustituido con un grupo piridilo y un grupo hidroxilo como sustituyentes en R^5 se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto que tiene un grupo alquilo sustituido

con un grupo piridilo cuyo átomo de nitrógeno está oxidado como sustituyente en R⁵ con un anhídrido trifluoroacético. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado.

(46) El compuesto que tiene un átomo de halógeno como sustituyente en R⁵ se puede preparar mediante tratamiento de un compuesto que tiene un grupo hidroxilo como sustituyente en R⁵ con un agente halogenante.

Como agente halogenante, se puede utilizar preferiblemente un agente halogenante convencional incluyendo cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo, así como tetrahloruro de carbono (por ejemplo, tetracloruro de carbono, tetrabromuro de carbono, y similares) y fosfinas (por ejemplo, trifenilfosfina, tritolilfosfina, trietilfosfina, y similares).

(47) El compuesto que tiene un grupo cianoalquilo como sustituyente en R⁵ se puede preparar mediante reducción de un compuesto que tiene un grupo cianoalqueno como sustituyente en R⁵.

La reducción se puede llevar a cabo tratando un compuesto de partida con un agente reductor o mediante reducción catalítica en un disolvente adecuado.

Se puede utilizar cualquier agente reductor susceptible que reduzca sólo un doble enlace sin afectar a un grupo ciano. Por ejemplo, se puede utilizar preferiblemente hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio en presencia de un bromuro de cobre.

La reducción catalítica se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (23).

(48) El compuesto que tiene un grupo hidroxialquilo como sustituyente en R⁵ se puede preparar mediante reducción de un compuesto que tiene un grupo formilo como sustituyente en R⁵.

La reducción se puede llevar a cabo tratando un compuesto de partida con un agente reductor en un disolvente adecuado.

La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el PROCEDIMIENTO reducción en el apartado (34).

(49) El compuesto donde R⁷ es un grupo hidroxilo se pueden preparar mediante desmetilación de un compuesto en el que R⁷ es un grupo metoxi.

La desmetilación se puede llevar a cabo tratando un compuesto de partida con un agente de desmetilación en un disolvente adecuado.

Como agente de desmetilación se puede utilizar un agente convencional incluyendo yoduro de trimetilsililo, bromuro de hidrógeno/ácido acético, tribromuro de boro, ácido sulfúrico concentrado.

(50) El compuesto donde R⁷ es un grupo alcoxi opcionalmente sustituido se puede preparar mediante alquilación de un compuesto donde R⁷ es un grupo hidroxilo.

La alquilación se puede llevar a cabo de la misma manera que en el PROCEDIMIENTO 4-(A).

(51) El compuesto donde R⁷ es un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido se puede preparar mediante alquilsulfonilación de un compuesto en el que R⁷ es un grupo hidroxilo.

La alquilsulfonilación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar un haluro de alquilsulfonilo correspondiente o un anhídrido alquilsulfónico correspondiente en un disolvente adecuado en presencia o ausencia de una base.

(52) El compuesto donde R⁷ es un grupo ciano se pueden preparar mediante cianación de un compuesto en el que R⁷ es un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido.

La cianación se puede llevar a cabo de la misma manera que en el PROCEDIMIENTO 4-(E).

(53) El compuesto donde R⁷ es un grupo aminoalquilo se puede preparar mediante reducción de un compuesto donde R⁷ es un grupo ciano.

La reducción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (6).

(54) El compuesto donde R⁷ es un grupo alquilo se puede preparar mediante alquilación de un compuesto donde R⁷ es un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido.

La alquilación se puede llevar a cabo haciendo reaccionar alquilaluminios en presencia de un catalizador de paladio, un catalizador de plata y un catalizador de cobre en un disolvente adecuado.

Se puede utilizar preferiblemente tetraquis(trifenilfosfina)paladio como catalizador de paladio, carbonato de plata como catalizador de plata, cloruro de cobre (I) como catalizador de cobre.

(55) El compuesto que tiene un grupo imidazolinilo o un grupo oxazolinilo como sustituyente en R⁵ se puede preparar (i) haciendo reaccionar un compuesto que contiene un grupo ciano como sustituyente en R⁵ con un alcohol deseable en presencia de un ácido en un disolvente adecuado o puro para proporcionar un compuesto que contiene un grupo alcoxycarbonimidilo como sustituyente en R⁵, y (ii) haciendo reaccionar el compuesto que contiene un grupo alcoxycarbonimidilo como sustituyente en R⁵ con 2-aminoetanol o etilendiamina en un disolvente adecuado o puro.

(56) El compuesto que tiene un grupo carboxilo como sustituyente en R¹ se pueden preparar (i) oxidando un compuesto que contiene un grupo hidroxialquilo como sustituyente en R¹ de la misma manera que en el apartado (40) para proporcionar un compuesto que contiene un grupo oxo como sustituyente en R¹, Y (ii) oxidando el compuesto que contiene un grupo oxo como sustituyente en R¹.

La oxidación de la segunda etapa se puede llevar a cabo mediante el uso de un agente oxidante en un disolvente adecuado. Como agente oxidante se puede utilizar preferiblemente clorito de sodio, óxido de plata (I), peryodato de sodio y similares.

(57) El compuesto que tiene un grupo carboxilo como sustituyente en R¹ se puede preparar directamente mediante oxidación de un compuesto que contiene un grupo hidroxialquilo como sustituyente en R¹.

La oxidación se puede llevar a cabo mediante el uso de reactivo de Jones, permanganato de potasio, y similares, como agente oxidante.

(58) El compuesto donde R^1 es un átomo de hidrógeno se puede preparar mediante tratamiento de un compuesto donde R^1 es un grupo etoxicarbonilo con haluros de sililo o una base. Se puede utilizar preferiblemente yoduro de trimetilsililo como haluro de sililo. Como la base se puede utilizar preferiblemente hidróxido de sodio.

En cada procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) descrito anteriormente, cuando se necesita la protección de un grupo funcional contenido en cualquier compuesto, la protección se puede llevar a cabo de una manera ad libitum convencional. El estado general relacionado con los grupos protectores y su uso es proporcionado por Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley y Sons, Nueva York, 1991.

Cuando un grupo amino está protegido por un grupo bencilocarbonilo, el grupo protector se puede eliminar por medio de una reducción catalítica bajo hidrógeno en un disolvente adecuado.

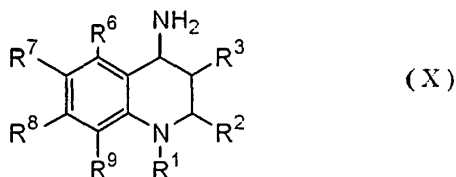
Cuando un grupo hidroxilo está protegido con un grupo bencilo, el grupo protector también se puede eliminar por medio de una reducción catalítica de una manera similar a la anterior.

Cuando un grupo amino está protegido por un grupo t-butoxicarbonilo, el grupo protector se puede eliminar mediante tratamiento de un compuesto de partida con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, y similares) en un disolvente adecuado.

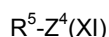
Cuando un grupo hidroxilo está protegido por un grupo tetrahidropiraniilo, el grupo protector también se puede eliminar mediante tratamiento de un compuesto de partida con un ácido de una manera similar a la anterior.

Las reacciones (1) a (58) para la conversión de R^1 , R^5 , R^7 o R^{10} también se pueden aplicar para la conversión de la misma manera de un sustituyente distinto del presente compuesto (I) según sea apropiado.

El compuesto de partida (II) es un nuevo compuesto, y se puede preparar mediante condensación de un compuesto de fórmula (X):



donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (XI):



donde Z^4 es un grupo eliminable y R^5 tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente.

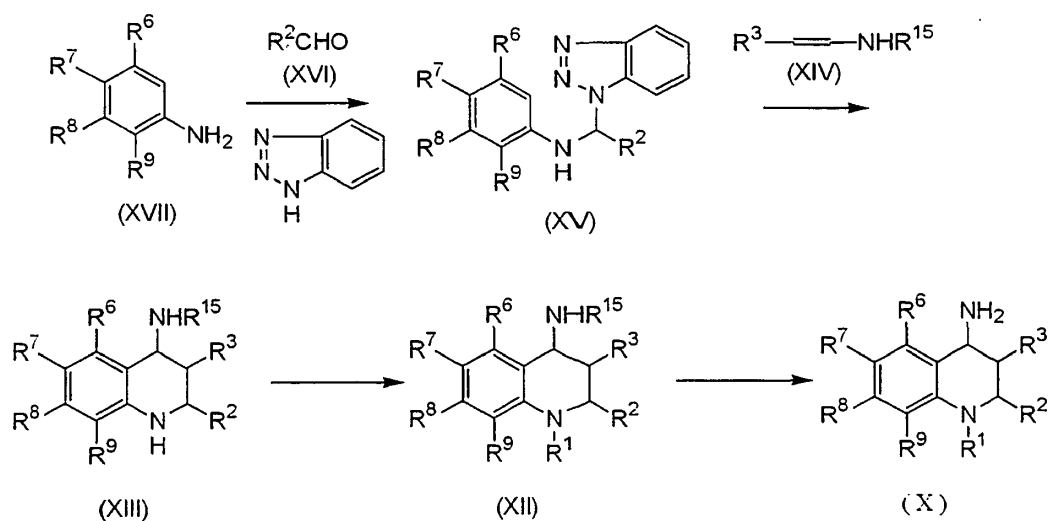
Como grupo eliminable, se utiliza preferiblemente un átomo de halógeno incluyendo un átomo de cloro, átomo de bromo, átomo de yodo, y un grupo sulfoniloxi sustituido incluyendo un grupo metanosulfoniloxi, un grupo p-toluenosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi.

La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente adecuado (por ejemplo, 1,4-dioxano, dimetilformamida, 1,3-dimetilimidazolidinona, y similares) en presencia o ausencia de una base (por ejemplo, diisopropiletilamina, y similares) a la temperatura ambiente o calentando.

La reacción también se puede llevar a cabo mediante la adición de un catalizador de paladio (por ejemplo, tris(dibencilideno)acetona)dipaladio) y una fosfina [por ejemplo, trifenilfosfina, tributilfosfina, o 2-(di-terc-butilfosfina)bifenilo] a temperatura ambiente en presencia de una base (por ejemplo, terc-butóxido de sodio), si se desea.

Un compuesto de fórmula (X) se puede preparar de acuerdo con el método descrito en el documento WO 00/17165 o US 6313142.

Alternativamente, el compuesto (X) se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema:



donde R^{15} es un grupo protector para el grupo amino y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.

5 Como grupo protector para el grupo amino se puede utilizar un grupo protector convencional incluyendo un grupo benciloxicarbonilo. Además, se puede preparar un compuesto ópticamente activo (X) protegiendo el grupo amino con un grupo protector ópticamente activo para el grupo amino (por ejemplo, un grupo benciloxicarbonilo α -sustituido ópticamente activo que tiene un centro quiral en la posición de bencilo, tal como un grupo α -metilbenciloxicarbonilo), resolviendo los diastereómeros en el procedimiento para la preparación del compuesto (XII) o el compuesto (XIII), y eliminando el grupo protector.

15 Un compuesto de fórmula (XV) se puede preparar mediante reacción de benzotriazol, un compuesto de fórmula (XVI) y un compuesto de fórmula (XVII) en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno) a temperatura ambiente.

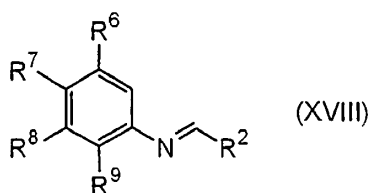
20 Se puede preparar un compuesto de fórmula (XIII) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (XV) en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo, un ácido orgánico incluyendo ácido p-toluenosulfónico, acético ácido, ácido metanosulfónico, o ácidos de Lewis incluyendo complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico, tetracloruro de titanio, cloruro de aluminio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, y similares) con calentamiento o a temperatura ambiente (por ejemplo, de $0^\circ C$ a $150^\circ C$, preferiblemente de $25^\circ C$ a $120^\circ C$).

25 Se puede preparar un compuesto de fórmula (XII) mediante alcanoilación, alcoxicarbonilación, alquilación y similares, de un compuesto de fórmula (XIII), según sea apropiado.

30 Un compuesto de fórmula (X) se puede preparar mediante la eliminación de un grupo protector para el grupo amino de un compuesto de fórmula (XII). La eliminación del grupo protector se puede llevar a cabo de una manera convencional incluyendo, tratamiento con ácido, tratamiento con álcali, reducción, y similares, dependiendo del tipo de grupo protector. Cuando se utiliza un grupo benciloxicarbonilo o un grupo benciloxicarbonilo α -sustituido, éstos pueden ser eliminados mediante una reducción catalítica en un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, metanol, tetrahidrofurano, ácido acético, y similares) bajo hidrógeno. La eliminación de un grupo protector para el grupo amino de un compuesto de fórmula (XIII) se puede llevar a cabo de la misma manera que la eliminación del grupo protector para el grupo amino de un compuesto de fórmula (XII).

35 Cuando un grupo se utiliza un grupo protector ópticamente activo tal como un grupo benciloxicarbonilo α -sustituido como grupo protector para el grupo amino, la resolución de un diastereómero se puede llevar a cabo de una manera convencional tal como recristalización o cromatografía en columna.

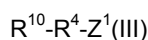
40 También se puede preparar un compuesto de fórmula (XIII) mediante reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (XVIII).



Esta reacción se puede llevar a cabo de la misma manera como la reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (XV).

- 5 Adicionalmente, los respectivos sustituyentes R^1 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 se pueden convertir en un sustituyente deseable de acuerdo con uno cualquiera de los procedimientos del PROCEDIMIENTO 4-(A) a (K) y de los apartados (1) a (55).

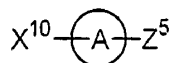
10 Un compuesto de fórmula (IV) se puede preparar mediante condensación de un compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (III)



15 donde los símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.

La condensación se puede llevar a cabo de la misma manera que se ha descrito en el documento WO 00/17165 o el PROCEDIMIENTO 1 anterior.

20 Un compuesto de fórmula (IX) pueden prepararse mediante condensación de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula:



donde Z^5 es un grupo eliminable y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.

25 En cuanto al grupo eliminable, se puede utilizar preferiblemente un átomo de halógeno incluyendo un átomo de cloro, átomo de bromo, un átomo de yodo; un grupo sulfoniloxi sustituido incluyendo grupo metanosulfoniloxi, un grupo p-toluenosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi.

La condensación se puede llevar a cabo de la misma manera que la de dicho compuesto (X) con el compuesto (XI).

30 Adicionalmente, el compuesto de fórmula (IX) donde el anillo A es un grupo tetrazolilo y X^{10} es un átomo de hidrógeno se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con una alquilazida metálica. La reacción se puede llevar a cabo de la misma manera que en el apartado (15) descrito anteriormente.

35 Además, el compuesto de fórmula (IX) donde X^{10} es un grupo hidroxilo se puede preparar (i) haciendo reaccionar un compuesto donde X^{10} es un átomo de halógeno con diboro o borano para proporcionar un compuesto donde X^{10} es un éster borónico, y (ii) haciendo reaccionar el compuesto donde X^{10} es un éster borónico con peróxidos.

40 En cuanto a los peróxidos se puede utilizar preferiblemente una solución de peróxido de hidrógeno, ácido m-cloroperbenzoico u OXONE™ (fabricado por DuPont).

Muchas de las sustancias de partida y reactivos para la preparación del compuesto antes mencionado de la fórmula I están disponibles comercialmente o se describen en la literatura, o se pueden preparar fácilmente mediante un método que se describe en la literatura o se utiliza generalmente en la síntesis orgánica.

45 Según se utiliza en la presente memoria, "3,4-dihidro-2H-quinolina" representa la misma estructura que "1,2,3,4-tetrahidroquinolina".

Experimento

50 Se sometió a ensayo la actividad inhibidora de los compuestos de la presente invención contra PTEC en este experimento.

Preparación de una Microemulsión Aceptora

55 Una solución de 1-Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfolina (3,5 mg), oleato de colesterol (3 mg) y trioleína (0,7 mg) en cloroformo se mezcló y el lípido se secó al aire en gas nitrógeno para eliminar el disolvente. A continuación se

añadió 1,4-dioxano (0,25 ml) y la mezcla, se agitó durante la disolución. La solución de lípidos resultante (0,2 ml) se inyectó lentamente bajo la superficie de una solución tampón de Tris-solución salina-EDTA (TSE) [Tris 10 mM/HCl (pH 7,4), NaCl 0,15 M, EDTA 2 mM] (10 ml) con una jeringa Hamilton, mientras se sometía a sonicación en un baño de hielo. Al cabo de 1 hora de sonicación en un baño de hielo, la solución se almacenó a 4°C.

Preparación de la Microemulsión Donadora

Se mezcló una solución de PC (fosfatidilcolina) de huevo (0,33 mg) y BODIPY-CE (0,62 mg) en cloroformo. Después de la eliminación del disolvente secando con aire los lípidos en gas nitrógeno, se añadió una solución de tampón TSE (3 ml) y la solución se sometió a sonicación en un baño de hielo. Esta solución se filtró para esterilizarla a través de un filtro de 0,22 micras y se almacenó a 4°C.

Actividad Inhibidora contra el PTEC in vitro

Se preparó una solución de ensayo utilizando dimetilsulfóxido como disolvente. El plasma de un voluntario sano se diluyó hasta 0,64% con tampón TSE, y a la solución de plasma resultante (187 µl) se le añadió una solución de ensayo (3 µl) o el disolvente solo seguido de incubación a 37°C durante 24 horas. Después de la adición de la solución de tampón TSE (10 µl) que contenía la microemulsión donadora al 5% y la microemulsión aceptora al 5%, la mezcla se incubó a 37°C durante 3 horas. Antes y después de la incubación, se midió la intensidad de fluorescencia a Ex. 550 nm/Em. 600 nm. La actividad de PTEC se definió como la diferencia entre las mediciones obtenidas antes de la incubación y después de la incubación. La tasa de disminución de la diferencia en la muestra se define como la tasa de inhibición de la actividad de PTEC. La CI_{50} para cada muestra se calculó a partir de la tasa de inhibición de la actividad de PTEC.

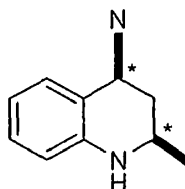
Resultados

Núm. de Ejemplo	CI_{50} (nM)
1	0,17
16	4.2
127	0,89
174	0,23
198	0,66
231	0,53
275	0,18

Ejemplos

La presente invención se ilustra con más detalle mediante los Ejemplos y los Ejemplos de Referencia, pero no se debe considerar que la presente invención esté limitada a los mismos.

En los ejemplos, los compuestos que tienen una estructura de la fórmula:



indican que la configuración de los mismos es (2R*, 4S). Además, Me significa un grupo metilo.

Ejemplo 1

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (3 g) y 5-bromo-2-cloropirimidina (3,7 g) se disuelven en N,N-dimetilformamida (30 ml), y la mezcla se agita a 150°C durante 5 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 8:14:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico

(2,2 g). EM (m/z): 473/475 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,2 g) se disuelve en N,N-dimetilformamida (20 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 223 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se le añade bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo (1,3 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla se le añaden salmuera saturada y acetato de etilo, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 10:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-bromo-pirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-

quinolin-1-carboxílico (2,75 g). EM (m/z): 699/701 [M + H]⁺
 (3) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-bromopirimidin-2-il)]-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (94 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (2,5 mg), terc-butóxido de sodio (19 mg), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (3 mg), morfolina (18 µl) se disuelven en tolueno (1 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 60 horas. A la solución de reacción se le añade ácido acético, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 19:4 3:2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)-pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (40 mg). EM (m/z): 706 [M + H]⁺

Ejemplos 2-6

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 1-(3) para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 1.

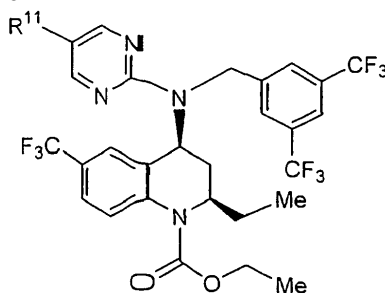


Tabla 1

Ejemplo	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
2		EM (m/z): 722 [M + H] ⁺
3		EM (m/z): 719 [M + H] ⁺
4		EM (m/z): 694 [M + H] ⁺
5		EM (m/z): 708 [M + H] ⁺
6		EM (m/z): 763 [M + H] ⁺

Ejemplo 7

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(tiomorfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (75 mg) se disuelve en cloroformo (3 ml), y a esto se le añade ácido m-cloroperbenzoico (25 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se le añaden agua y cloroformo, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; cloroformo: acetona = 10:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(1-oxotiomorfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (34 mg). EM (m/z): 738 [M + H]⁺

Ejemplo 8

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-bromopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (250 mg) y diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (5,9 mg) se disuelven en tolueno (2 ml), y la mezcla se calienta a 100°C en atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción se le añade (dimetil-amino)trimetilestano (118 mg), y la mezcla se agita durante 2 horas. Se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, y la solución de reacción se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH; hexano: acetato de etilo = 5: 1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-dimetilaminopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (18 mg). EM (m/z): 664 [M + H]⁺

Ejemplo 9

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-amino-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (600 mg) y 2-cloro-5-propilpirimidina (1,5 g) se disuelven en 1,3-dimetilimidazolidinona (10 ml), y la mezcla se agita a 135°C durante 72 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 6:1 → 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-2-etil-4-(5-propilpirimidin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (250 mg). EM (m/z): 437 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-2-etil-4-(5-propilpirimidin-2-il)amino-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (240 mg) y bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)encilo (337 mg) se disuelven en N,N-dimetilformamida (3 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 32 mg) a la temperatura ambiente, y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 2 horas. A la solución de reacción se le añaden ácido acético, y agua y a esto se le añade acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 49:1 → 7:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-propilpirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (130 mg). EM (m/z): 663 [M + H]⁺

Ejemplo 10

A éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-bromopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1 g) se le añaden N,N-dimetilformamida (10 ml), tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (una cantidad catalítica) y cianuro de zinc (176 mg), y la mezcla se agita a 110°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 10:1 → 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-cianopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (760 mg). EM (m/z): 646 [M + H]⁺

Ejemplo 11

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-cianopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg) se disuelve en etanol (3 ml), y a esto se le añade una cantidad catalítica de níquel Raney, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separa mediante filtración, y el producto filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 1:1) para producir el éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(5-aminometilpirimidin-2-il)-[3,5-bis(trifluorometil)encil]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (142 mg). EM (m/z): 650 [M + H]⁺

Ejemplo 12

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-aminometil-pirimidin-2-il]}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (92 mg) y una cantidad en exceso de trietilamina se disuelven en cloruro de metileno (2 ml), y a esto se le añade una cantidad en exceso de cloruro de N,N-dimetilsulfamilo enfriando con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y a la solución de reacción se le añaden salmuera saturada y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 4:4→ 67:33) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(N,N-dimetilsulfamilo)aminometilpirimidin-2-il]}-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (54 mg). EM (m/z): 757 [M + H]⁺

Ejemplo 13

Se disuelve ácido acético (88 µl) en tolueno (3 ml), y a esto se le añaden trietilamina (236 µl) y difenilfosforilazida (466 µl). La mezcla se agita a 70°C durante 1,5 horas. A la solución de reacción se le añade éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[5-aminometilpirimidin-2-il]-3,5-bis(trifluorometil)-bencil]}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (100 mg), y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 4 horas. Se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, y a la solución de reacción se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH; hexano: acetato de etilo = 1:2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-[(3-metilureido)metil]-pirimidin-2-il]}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (63 mg). EM (m/z): 707 [M + H]⁺

Ejemplo 14

Se disuelve 4-(2-aminoetil)morfolina (100 mg) en tetrahidrofurano (3 ml), y a esto se le añade N,N'-carbonildiimidazol (125 mg), y la mezcla se agita a 70°C durante una hora. A la solución de reacción se le añade éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-aminometilpirimidin-2-il]}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (100 mg), y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 4 horas. Se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, y a esto se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH; acetato de etilo) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[3-(2-morfolin-4-iletil)ureidometil]pirimidin-2-il]}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (118 mg). EM (m/z): 806 [M + H]⁺

Ejemplo 15

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-bromopirimidin-2-1]}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (300 mg), acetato de paladio (12 mg), 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno (55 mg), alcohol bencílico (970 mg) y trietilamina (625 µl) se disuelven en N,N-dimetilformamida (1 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de monóxido de carbono durante 3 minutos. Con posterioridad, la mezcla se calienta a 90°C y se agita durante la noche. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 24:4→ 3:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[5-bencil-oxicarbonilpirimidin-2-il]-3,5-bis(trifluorometil)bencil]}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (250 mg). EM (m/z): 755 [M + H]⁺

Ejemplo 16

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[5-benciloxicarbonilpirimidin-2-il]-3,5-bis(trifluorometil)bencil]}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (220 mg) se disuelve en una mezcla de metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (6 ml), y a esto se le añade paladio-carbono al 10% (100 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos. El catalizador (paladio-carbono al 10%) se separa mediante filtración, y el producto filtrado se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)-bencil]-5-carboxipirimidin-2-il]}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (178 mg). EM (m/z): 665 [M + H]⁺

Ejemplo 17

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(5-carboxipirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (100 mg) y una cantidad en exceso de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol se disuelve en N,N-dimetilformamida (5 ml), y a esto se le añade una cantidad en exceso de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añaden hidrócloruro de éster terc-butílico de glicina (50 mg) y una cantidad en exceso de trietilamina, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añaden una solución acuosa de ácido cítrico y acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano : acetato de etilo = 9 : 1 → 1 : 1) para producir éster etílico del ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(5-terc-butoxicarbonilmetilcarbamoilpirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico. A continuación, a la mezcla se le añade ácido clorhídrico 4N en 1,4-dioxano (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante la noche. La solución de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo concentrado se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 1:1 → cloroformo: metanol = 19:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(5-carboximetilcarbamoilpirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (13 mg). EM (m/z): 722 [M + H]⁺

Ejemplo 18

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (300 mg), éster bencilico de ácido acrílico (125 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (12 mg), diisopropiletilamina (90 µl), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (7,5 mg) se disuelven en 1,4-dioxano (3,5 ml), y la mezcla se agita en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción se le añade una solución acuosa de ácido cítrico y acetato de etilo, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 97:3 → 13:7) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[5-(2-benciloxi-carbonilvinil)pirimidin-2-il]-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (186 mg). EM (m/z): 781 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[5-(2-benciloxicarbonilvinil)pirimidin-2-il]-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (180 mg) se disuelve en una mezcla de metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (10 ml), y a esto se le añade paladio-carbono al 10% (300 mg). La mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. El catalizador se separa mediante filtración, y el producto filtrado se concentra a presión reducida para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(2-carboxietil)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (40 mg). EM (m/z): 693 [M + H]⁺

Ejemplo 19

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(5-cianopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (880 mg), azida de sodio (886 mg) y cloruro de amonio (729 mg) se disuelven en N,N dimetilformamida (5 ml), y la mezcla se agita a 100°C durante 4 horas. Se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(tetrazol-5-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (920 mg). EM (m/z): 689 [M + H]⁺

Ejemplo 20

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(tetrazol-5-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (150 mg), carbonato de potasio (60 mg), y una cantidad en exceso de yoduro de metilo se disuelven en N,N-dimetilformamida (2 ml), y la mezcla se agita a 50°C durante 4 horas. Se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 9:1 → 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (107 mg). EM (m/z): 703 [M + H]⁺

Ejemplos 21-22

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 20 para producir los

compuestos que se enumeran en la Tabla 2.

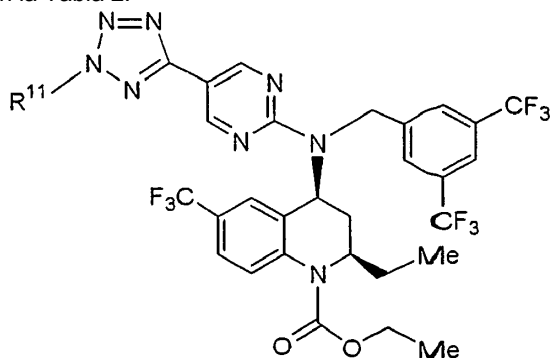


Tabla 2

Ejemplo	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
21		EM (m/z): 733 [M + H] ⁺
22		EM (m/z): 747 [M + H] ⁺

5 **Ejemplo 23**

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(tetrazol-5-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (127 mg), 4-(2-hidroxi-etil) morfolina (35 µl), y trifenilfosfina (76 mg) se disuelven en tetrahidrofurano (3 ml), y a esto se le añade gota a gota solución al 40% de éster dietílico de ácido azodicarboxílico en tolueno (113 µl) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH; hexano: acetato de etilo = 9:1 → 67:33) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-[2-(2-morfolin-4-iletil)-2H-tetrazol-5-il]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (136 mg). EM (m/z): 802 [M + H]⁺

Ejemplo 24

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-bromopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,00 g) se disuelve en 1,4-dioxano (4,0 ml), y a esto se le añaden yoduro de sodio (857 mg), yoduro de cobre (27 mg) y trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (43 mg), y la mezcla se agita a 110°C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, y a esto se le añade amoniaco acuoso diluido, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 97:3 → 70:30) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-yodopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (969 mg). EM (m/z): 747 [M + H]⁺

(2) A éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-yodopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg) se le añaden 2-metoxietanol (1,0 ml), carbonato de cesio (350 mg), yoduro de cobre (23 mg) y 1,10-fenantrolina (44 mg), y la mezcla se agita a 110°C durante 4 días. Se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, y a esto se le añade agua, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 10:1, y gel de sílice NH; hexano: acetato de etilo = 10:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (90 mg, EM (m/z): 695 [M + H]⁺) y éster 2-metoxietílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il]]yodopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (28 mg, EM (m/z): 725 [M + H]⁺).

Ejemplo 25

- 5 (1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1 g), 6-cloronicotinonitrilo (1,76 g), diisopropiletilamina (804 µl) se disuelven en N,N-dimetilformamida (15 ml), y la mezcla se agita a 100°C durante la noche. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añade una solución acuosa de ácido cítrico y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; cloroformo: hexano: acetato de etilo = 05:05:01) para producir
- 10 éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(5-cianopiridin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (800 mg). EM (m/z): 4L 9 [M + H]⁺
- (2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(5-cianopiridin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (790 mg) y bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo (1,159 g) se disuelven en N,N-dimetilformamida (9 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 108 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agita
- 15 adicionalmente durante 15 minutos. A la solución de reacción se le añade ácido acético, y a esto se le añaden salmuera saturada y éter. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 19:117:8) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-
- 20 (5-cianopiridin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (700 mg). EM (m/z): 645 [M + H]⁺

Ejemplo 26

- 25 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-cianopiridin-2-il]-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (127 mg), azida de sodio (300 mg) y cloruro de amonio (300 mg) se disuelven en N,N-dimetilformamida (5 ml), y la mezcla se agita a 95°C durante la noche. Se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida para producir éster etílico de ácido
- 30 (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-(tetrazol-5-il)piridin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (128 mg). EM (m/z): 688 [M + H]⁺

Ejemplo 27

- 35 (1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,5 g) y 2-cloro-5-nitropiridina (3,795 g) se disuelven en 1,3-dimetilimidazolidinona (25 ml), y la mezcla se agita a 140°C durante 74 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; cloroformo → hexano: acetato de etilo = 3:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-2-etil-4-(5-nitropiridin-2-il)amino-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (991 mg). EM (m/z): 439 [M + H]⁺
- 40 (2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-2-etil-4-(5-nitropiridin-2-il)amino-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (980 mg) y bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo (1,372 g) se disuelven en N,N-dimetilformamida (10 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 171 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante 15 minutos. A la solución de reacción se le añade ácido acético, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava nuevamente con agua, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 49:113:7) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-nitropiridin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (650
- 50 mg). EM (m/z): 665 [M + H]⁺

Ejemplo 28

- 55 (1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (600 mg) se disuelve en etanol (5,0 ml), y a esto se le añaden bromuro de cianógeno (129 mg) y carbonato de sodio hidrógeno (283 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 23 horas y 15 minutos. Se añade agua destilada a la mezcla, y la mezcla se extrae con éter. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 4:1 3:2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]ciano}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-
- 60 carboxílico (581 mg). EM (m/z): 585 [M + H₂O]⁺
- (2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]ciano}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (50 mg) se disuelve en N,N-dimetilformamida (1 ml), y a esto se le añade azida de sodio (57,2 mg) y cloruro de amonio (47,1 mg), y la mezcla se agita a 100°C durante 16,5 horas. Se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, y a esto se le añade agua destilada, y la mezcla se extrae con acetato

de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; cloroformo: metanol = 9:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(tetrazol-5-il)amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-

5 dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (45 mg). EM (m/z): 611 [M + H]⁺
 (3) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(tetrazol-5-il)amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-
 10 dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (150 mg) se disuelve en tetrahidrofurano (2,5 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 9,6 mg), y la mezcla se agita durante 10 minutos. A la mezcla se le añade propano 1-bromuro (23 µl), y la mezcla se agita durante 27 horas. Se añade agua destilada a la mezcla, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con salmuera saturada, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de
 15 magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 10:4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-
 [[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(2-propil-2H-tetrazol-5-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-
 carboxílico (26 mg). EM (m/z): 653 [M + H]⁺

15 Ejemplos 29-30

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 28-(3) para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 3.

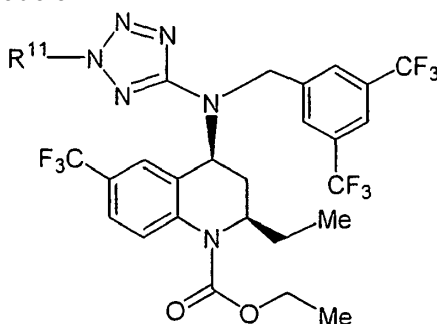


Tabla 3

Ejemplo	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
29		EM (m/z): 655 [M + H] ⁺
30		EM (m/z): 669 [M + H] ⁺

Ejemplo 31

25 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(tetrazol-5-il)amino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-
 2H-quinolin-1-carboxílico (100 mg) se disuelve en N,N-dimetilformamida (1 ml), y a esto se le añaden éster metílico
 de ácido 3-bromopropiónico (103,6 µl), trietilamina (2 ml) y una cantidad catalítica de yoduro de potasio, y la mezcla
 se agita a 70°C durante 48 horas. Se añade agua destilada a la mezcla, y la mezcla se extrae con éter. El extracto
 30 se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante
 cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 9:4:1) para producir éster etílico de ácido
 (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[2-(2-metoxycarbonietil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-
 dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (581 mg). EM (m/z): 697 [M + H]⁺

Ejemplos 32-34

35 Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 31 para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 4.

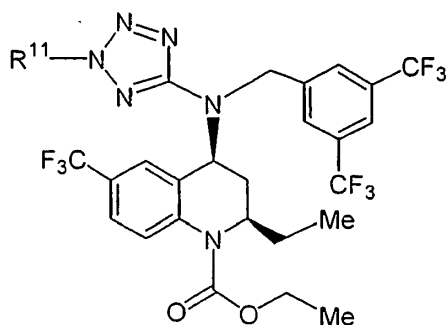


Tabla 4

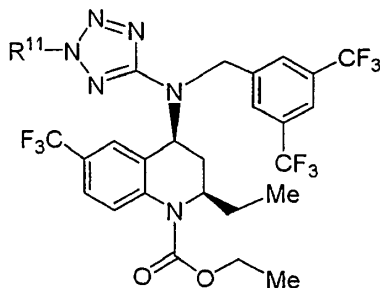
Ejemplo	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
32		EM (m/z): 683 [M + H] ⁺
33		EM (m/z): 725 [M + H] ⁺
34		EM (m/z): 697 [M + H] ⁺

Ejemplo 35

5 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-(tetrazol-5-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-
 2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg) se disuelve en tetrahidrofurano (5 ml), y a esto se le añaden 2-dimetilaminoetanol
 (50 μ l), una solución al azodicarboxilato de dietilo en tolueno al 40% (220 μ l) y trifenilfosfina (131,1 mg), y la mezcla
 10 se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A esto se le añade agua destilada, y la mezcla se extrae con
 acetato de etilo. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo
 resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 9:4 \rightarrow 4:1) para
 producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[2-(2-dimetilaminoetil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-
 2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (155 mg). EM (m/z): 682 [M + H]⁺

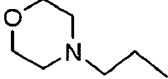
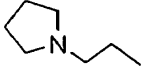
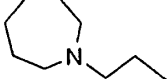
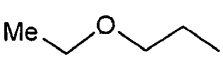
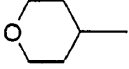
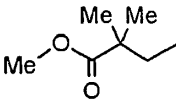
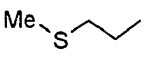
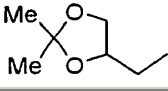
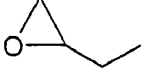
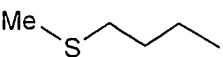
Ejemplos 36-45

15 Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 35 para producir los
 compuestos que se enumeran en la Tabla 5.



20

Tabla 5

Ejemplo	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
36		EM (m/z): 724 [M + H] ⁺
37		EM (m/z): 708 [M + H] ⁺
38		EM (m/z): 736 [M + H] ⁺
39		EM (m/z): 683 [M + H] ⁺
40		EM (m/z): 695 [M + H] ⁺
41		EM (m/z): 725 [M + H] ⁺
42		EM (m/z): 685 [M + H] ⁺
43		EM (m/z): 725 [M + H] ⁺
44		EM (m/z): 667 [M + H] ⁺
45		EM (m/z): 699 [M + H] ⁺

Ejemplo 46

- 5 El éster etílico de ácido ((2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[2-(2-metoxicarbonil-2-metilpropil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico 300 mg) se disuelve en una mezcla de etanol (3 ml) y agua destilada (0,5 ml), y a esto se le añade hidróxido de litio monohidratado (34,7 mg) enfriando con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 días, y a esto se le añade una solución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 2:4 1:2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)-encil]-[2-(2-carboxi-2-metilpropil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (262 mg). EM (m/z): 709 [MH]⁺

Ejemplos 47-49

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 46 para producir los

compuestos que se enumeran en la Tabla 6.

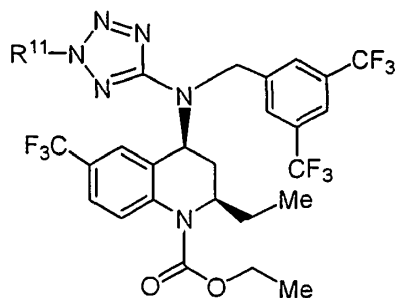


Tabla 6

Ejemplo	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
47		EM (m/z): 683 [M + H] ⁺
48		EM (m/z): 669 [M + H] ⁺
49		EM (m/z): 697 [M + H] ⁺

5 **Ejemplo 50**

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[2-(3-metiltiopropil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (175 mg) se disuelve en cloroformo (2 ml), y a esto se le añade ácido m-cloroperbenzoico (422,8 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 7:3 → 1:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[2-(3-metanosulfonilpropil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (180 mg). EM (m/z): 731 [M + H]⁺

15 **Ejemplo 51**

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[2-(2-metiltioetil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg) se disuelve en cloroformo (2 ml), y a esto se le añade ácido m-cloroperbenzoico (100,1 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la mezcla se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; cloroformo: metanol = 49:4 → 19:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[2-(2-metanosulfoniletil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (91,9 mg, EM (m/z): 701 [M + H]⁺) y éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[2-(2-metanosulfoniletil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (118,6 mg, EM (m/z): 717 [M + H]⁺).

25 **Ejemplo 52**

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (260 mg) se disuelve en etanol (2 ml), y a esto se le añade Dowex [Tipo H⁺] (fabricada por The Dow Chemical Company) (4 g), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 39,5 horas. La mezcla se filtra mediante el uso de metanol, y el producto filtrado se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato

de etilo = 9:1 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[2-(2,3-dihidroxipropil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg). EM (m/z): 685 [M + H]⁺

5 **Ejemplo 53**

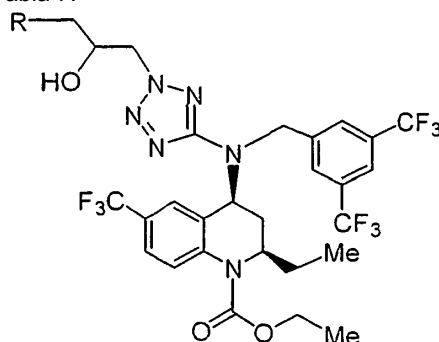
10 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[2-oxolanilmetil-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (100 mg) se disuelve en una solución que se prepara previamente mediante la adición de hidruro de sodio (62,7%, 0,6 mg) en etanol (2 ml), y se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, y la mezcla se agita durante 18 hora y 40 minutos. A esto se le añade agua destilada, y la mezcla se extrae con éter. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 9:1 3:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)-bencil]-[2-(3-etoxi-2-hidroxipropil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (92,7 mg). EM (m/z): 713 [M + H]⁺

15 **Ejemplo 54**

20 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[2-oxolanilmetil-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (120 mg) se disuelve en etanol (1 ml), y a esto se le añade amoníaco acuoso al 28% (1 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18,5 horas. La solución de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; cloroformo: metanol = 49:1 19:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[2-(3-amino-2-hidroxipropil)-2H-tetrazol-5-il]-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (51,2 mg). EM (m/z): 684 [M + H]⁺

25 **Ejemplos 55-58**

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 54 para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 7.



30

Tabla 7

Ejemplo	R	Propiedades físicas, etc.
55		EM (m/z): 698 [M + H] ⁺
56		EM (m/z): 712 [M + H] ⁺
57		EM (m/z): 754 [M + H] ⁺
58		EM (m/z): 767 [M + H] ⁺

Ejemplo 59

- (1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]ciano]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (15 g) se disuelve en etanol (150 ml), y a esto se le añaden hidrócloruro de hidroxilamina (2,1 g) y trietilamina (4,2 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añade agua destilada a la mezcla, y la mezcla se extrae con éter. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 19:4 7:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[amino(hidroxiimino)metil]-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (5,02 g). EM (m/z): 601 [M + H]⁺
- (2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[amino(hidroxiimino)metil]-[3,5-bis(trifluorometil)-bencil]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (60 mg) se disuelve en cloruro de metileno (1 ml) y a esto se le añaden diisopropiletilamina (35 µl) y cloruro de ácido hexanoico (18 µl), y la mezcla se agita durante 16 horas. Se añade agua destilada a la mezcla, y la mezcla se extrae con éter. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 19:1→ 9:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[amino[[[(1-oxohexil)oxi]imino]metil]-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (60,6 mg). EM (m/z): 699 [M + H]⁺
- (3) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[amino[[[(1-oxohexil)oxi]imino]metil]-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (37 mg) se disuelve en etanol (1 ml), y a esto se le añade metóxido de sodio (0,3 mg), y la mezcla se agita durante una hora. Se añade agua destilada a la mezcla, y la mezcla se extrae con éter. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 9:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)-bencil]-[5-pentil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (60,6 mg). EM (m/z): 681 [M + H]⁺

Ejemplo 60

- El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[amino(hidroxiimino)metil]-[3,5-bis(trifluorometil)-bencil]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (154 mg) se disuelve en cloruro de metileno (1,5 ml), y a esto se le añaden diisopropiletilamina (89 µl) y cloruro de ácido metoxiacético (30 µl), y la mezcla se agita durante 18 horas. Se añade agua destilada a la mezcla, y la mezcla se extrae con éter. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 2:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)-bencil]-[5-metoximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (118,3 mg). EM (m/z): 655 [M + H]⁺

Ejemplos 61-63

- Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 60 para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 8.

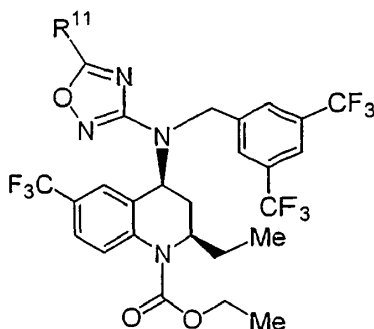



Tabla 8

Ejemplo	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
61		EM (m/z): 683 [M + H] ⁺

45

Ejemplo	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
62		EM (m/z): 731 [M + H] ⁺
63		EM (m/z): 703/705 [M + H] ⁺

Ejemplo 64

5 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-((5-acetoximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[3,5-bis(trifluorometil)bencil])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (30 mg) se disuelve en etanol (1 ml), y a esto se le añade carbonato de potasio (60,8 mg), y la mezcla se agita durante 30 minutos. Se añade agua destilada, y la mezcla se extrae con éter. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 4:1 7:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(5-hidroximetil-[1,2,4]oxadiazol-3-il))amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (22 mg). EM (m/z): 641 [M + H]⁺

Ejemplo 65

15 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(5-bromometil-[1,2,4]oxadiazol-3-il))amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (100 mg) se disuelve en una mezcla de metanol (0,5 ml) y tetrahidrofurano (0,5 ml), y a esto se le añade morfolina (0,1 ml). La mezcla se agita a 45°C durante 2 horas. Se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, y a esto se le añade ácido clorhídrico 1N, y la mezcla se extrae con éter. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 4:1 → 7:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)-[5-(morfolin-4-il)metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il))amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (69 mg). EM (m/z): 710 [M + H]⁺

Ejemplos 66-67

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 65 para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 9.

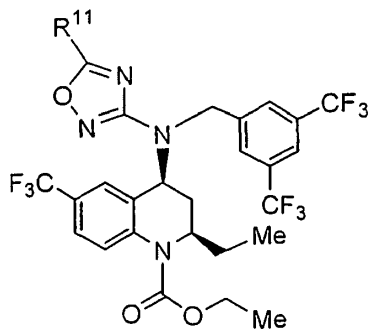
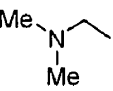
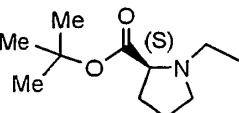


Tabla 9

Ejemplo	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
66		EM (m/z): 668 [M + H] ⁺
67		EM (m/z): 794 [M + H] ⁺

30

Ejemplo 68

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-((2S)-2-terc-butoxicarbonilpirrolidin-1-il)metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (55 mg) se disuelve en una solución 4 N de 1,4-dioxano-hidrocloruro (0,5 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 4:1→ cloroformo) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-((2S)-2-carboxipirrolidin-1-il)metil]-[1,2,4]oxadiazol-3-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (27,5 mg). EM (m/z): 738 [M + H]⁺

Ejemplo 69

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1 g), 4,6-dicloropirimidina (1,9 g), y diisopropilamina (824 mg) se disuelven en N,N-dimetilformamida (15 ml), y la mezcla se agita a 80°C durante 3 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 19:1→ 7:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(6-cloropirimidin-4-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,088 g). EM (m/z): 429/431 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(6-cloropirimidin-4-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (100 mg), 3,5-bis-(trifluorometil) de bromuro de bencilo (143 mg), e hidruro de sodio (62,7%, 18 mg) se disuelven en N,N-dimetilformamida (2 ml), y la mezcla se agita a 55°C durante 15 minutos. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añade una solución acuosa de ácido cítrico y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 49:1→ 3:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[6-cloropirimidin-4-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (75 mg). EM (m/z): 655/657 [M + H]⁺

(3) Una mezcla de éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[6-cloro-pirimidin-4-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (220 mg) y morfolina (4 ml) se agita a 70°C durante 20 minutos. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 19:1→ 3:2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[6-(morfolin-4-il)-pirimidin-4-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (110 mg). EM (m/z): 706 [M + H]⁺

Ejemplos 70-75

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 69 - (3) para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 10.

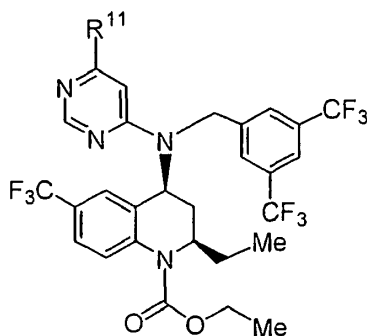
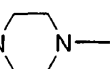


Tabla 10

Ejemplo	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
70	Me-N 	EM (m/z): 719 [M + H] ⁺

Ejemplo	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
71		EM (m/z): 707 [M + H] ⁺
72		EM (m/z): 721 [M + H] ⁺
73		EM (m/z): 708 [M + H] ⁺
74		EM (m/z): 680 [M + H] ⁺
75		EM (m/z): 694 [M + H] ⁺

Ejemplo 76

5 (1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1 g), 4-cloro-2-metilto-pirimidina (2,04 g) y diisopropiletilamina (890 µl) se disuelven en N,N-dimetilformamida (15 ml), y la mezcla se agita a 100°C durante la noche. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añade una solución acuosa de ácido cítrico y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante
10 cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 9:1→ 3:2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-2-etil-4-(2-metilpiropirimidin-4-il)amino-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,07 g). EM (m/z): 4-41 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-2-etil-4-(2-metilpiropirimidin-4-il)amino-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,05 g) y bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo (1,465 g) se disuelven en N,N-dimetilformamida (10 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 137 mg) a la temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante
15 una hora. A la solución de reacción se le añade ácido acético, y a esto se le añaden agua y éter. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 9:4→ 7:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (2-metilpiropirimidin-4-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,35 g). EM (m/z): 667 [M + H]⁺

20

Ejemplo 77

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (2-metilpiropirimidin-4-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (133,2 mg) se disuelve en cloroformo (3 ml), y a esto se le añade ácido m-
25 cloroperbenzoico (64,5 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante 5 minutos. A la solución de reacción se le añade gel de sílice NH y el gel de sílice NH se separa mediante filtración, y el producto filtrado se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 4:1→ 0:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (2-metilsulfinilpirimidin-4-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (53 mg, EM (m/z): 683 [M + H]⁺) y éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (2-metilsulfinilpirimidin-4-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (66 mg, EM (m/z): 699 [M + H]⁺).

30

Ejemplo 78

35 Se suspende hidrocloreuro de hidroxilamina (269 mg) en dimetilsulfóxido (3 ml), y a esto se le añade trietilamina (0,54 ml). La materia insoluble se recoge mediante filtración, y se lava con tetrahidrofurano. El tetrahidrofurano se separa del producto filtrado mediante evaporación a presión reducida para producir una solución de hidroxilamina en

dimetilsulfóxido. A esta solución se le añade éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-cianopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (500 mg), y la mezcla se agita a 75°C durante 30 minutos. Se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, y a la solución de reacción se le añaden acetato de etilo y salmuera saturada. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(N-hidroxicarbamimidol)-pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (520 mg). EM (m/z): 679 [M + H]⁺

Ejemplo 79

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[2-metilsulfonil-pirimidin-4-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (100 mg) y una cantidad en exceso de 2-aminoetanol se disuelven en 1,3-dimetilimidazolidinona (2 ml), y la mezcla se agita a 90°C durante una hora. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 3:2 → 1:4) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[2-(2-hidroxiethylamino)pirimidin-4-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (72 mg). EM (m/z): 680 [M + H]⁺

Ejemplos 80-82

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 79 para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 11.

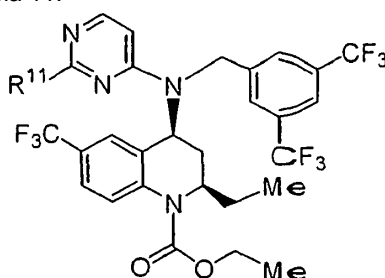


Tabla 11

Ejemplo	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
80		EM (m/z): 694 [M + H] ⁺
81		EM (m/z): 724 [M + H] ⁺
82		EM (m/z): 724 [M + H] ⁺

Ejemplo 83

Se disuelve alcohol 4-metoxibencilico (136 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 42 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añade además éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[2-metilsulfonilpirimidin-4-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (686 mg), y la mezcla se agita durante 5 horas. El ácido acético se añade a la solución de reacción, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 9:4 1:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[2-(4-metoxibenciloxi)pirimidin-4-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (600 mg). EM (m/z): 757 [M + H]⁺

Ejemplo 84

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[2-(4-metoxibenciloxi)-pirimidin-4-il]]amino-2-
 5 etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (570 mg) se disuelve en 1,4-dioxano (4 ml), y a esto se
 le añade ácido clorhídrico conc. (4 ml) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agita durante 15
 minutos, y se neutraliza con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio hidrógeno. Se añade acetato
 de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en
 10 columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 1:1 → 0:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-
 bis(trifluorometil)bencil]-[2-(2-hidroxipirimidin-4-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico
 (410 mg). EM (m/z): 637 [M + H]⁺

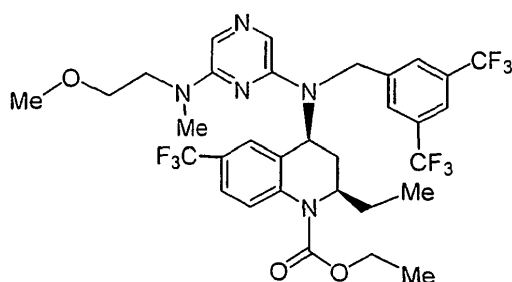
(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[2-(2-hidroxipirimidin-4-il)]amino-2-etil-6-
 15 trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (376 mg), 2-yodoetanol (305 mg), y carbonato de cesio (1,152
 g) se disuelve en N,N-dimetilformamida (5 ml), y la mezcla se agita a 60°C durante 3 horas. La solución de
 reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se
 lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo
 resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH; hexano: acetato de etilo = 1:4 →
 0:1), por cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 3:7:1) para producir éster
 20 etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[1-(2-hidroxietil)-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il]]amino-2-
 etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (240 mg, EM (m/z): 681 [M + H]⁺) y éster etílico de ácido
 (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[1-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il]]amino-2-etil-6-
 trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (7 mg, EM (m/z): 725 [M + H]⁺).

Ejemplo 86

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (5 g) se
 25 disuelve en tolueno (50 ml), y a esto se le añaden tris(dibencilidenacetona)dipaladio (293 mg), terc-butóxido de
 sodio (3,8 g), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (376 mg), y 2,6-dicloropirazina (4,7 g). La mezcla se agita a
 temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 23 horas. A la mezcla se le añade una solución
 30 acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrae con éter. La capa orgánica se lava con
 salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante
 se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 6:1 → 3:1) para producir
 éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(6-cloropirazin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-
 35 carboxílico (5,3 g). EM (m/z): 429 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(6-cloropirazin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-
 40 carboxílico (3 g) se disuelve en N,N-dimetilformamida (35 ml), y a esto se le añaden hidruro de sodio (62,7%,
 348 mg) y bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo (9 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante
 48 horas. Se añade agua destilada a la mezcla, y la mezcla se extrae con éter. La capa orgánica se lava con
 salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante
 se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 9:1 → 7:3) para producir
 45 éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[6-cloropirazin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-
 dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,6 g). EM (m/z): 655 [M + H]⁺

(3) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[6-cloropirazin-2-il]]amino-2-etil-6-
 50 trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg) se disuelve en 1,3-dimetilimidazolidinona (2 ml), y a
 esto se le añaden diisopropiletilamina (80 µl) y morfolina (140 µl). La mezcla se agita a 80°C durante 51 horas, y
 se deja que se enfríe a temperatura ambiente. Se añade a la mezcla una solución acuosa saturada de ácido
 cítrico, y la mezcla se extrae con éter. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato
 de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en
 columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 4:13:7) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-
 [[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[6-(morfolin-4-il)pirazin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-
 carboxílico (132,8 mg). EM (m/z): 706 [M + H]⁺

Ejemplo 87

56

El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar al Ejemplo 86 para producir el compuesto del Ejemplo 87. EM (m/z): 708 [M + H]⁺

Ejemplo 88

5
 (1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg) y 2-cloro-5-nitro-tiazol (416 mg) se disuelve en N,N-dimetilformamida (1 ml), y la mezcla se agita a 100°C durante 3 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden una solución acuosa de ácido cítrico y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 4:1 → 1:1) para producir (2R,4S)-2-etil-4-(5-nitrotiazol-2-il)amino-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (148 mg). EM (m/z): 445 [M + H]⁺
 10
 (2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-2-etil-4-(5-nitrotiazol-2-il)amino-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (133 mg) y bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)encilo (179 mg) se disuelven en tetrahidrofurano (3 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 34 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se le añade ácido acético, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 4:1 → 2:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-nitrotiazol-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (58 mg). EM (m/z): 671 [M + H]⁺
 15
 20

Ejemplo 89

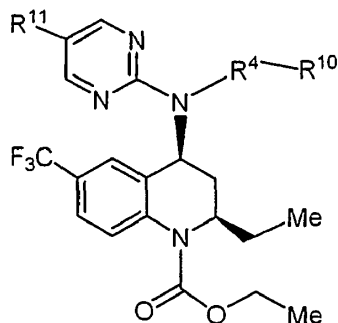
25
 (1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]ciano]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (327,9 mg) se disuelve en tetrahidrofurano (3 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 13,9 mg). La mezcla se agita con refrigeración con hielo en atmósfera de nitrógeno durante una hora. A la solución de reacción se le añade lentamente gota a gota una solución de 3-buten-1-ol (41,8 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 29 horas. Se añade agua destilada enfriando con hielo, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-{1-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-(3-buten-1-il)}isoureido-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (186,3 mg). EM (m/z): 640 [M + H]⁺
 30
 (2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-{1-[3,5-bis(trifluorometil)encil]-2-(3-buten-1-il)}isoureido-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (172 mg) se disuelve en cloroformo (3 ml), y a esto se le añade N-yodosuccinimida (72,5 mg). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y a esto se le añade una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. La mezcla se extrae con éter, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-(4-yodometil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxadin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (211 mg). EM (m/z): 766 [M + H]⁺
 35
 40

Ejemplo 90

45
 (1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (100 mg) se disuelve en N,N-dimetilformamida (1 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 10,3 mg), y la mezcla se agita con refrigeración con hielo en atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. Se añade a la mezcla bromuro de 3,5-dimetoxibencilo (74 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16,5 horas. Se añade agua destilada a la mezcla enfriando con hielo, y la mezcla se extrae con éter. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 9:1 → 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(5-bromopirimidin-2-il)-(3,5-dimetoxibencil)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (95,1 mg). EM (m/z): 623/625 [M + H]⁺
 50
 (2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(5-Bromopirimidin-2-il)-(3,5-dimetoxibencil)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (290 mg) se disuelve en tolueno (4 ml), y a esto se le añaden tris(dibencilidenacetona)dipaladio (8,5 mg), terc-butóxido de sodio (68,2 mg), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (11 mg) y morfolina (62 µl). La mezcla de reacción se agita en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 días. La solución de reacción se agita a 80°C durante 5,5 horas, y se deja que se enfríe a temperatura ambiente. Se añade agua destilada a la mezcla, y la mezcla se extrae con éter. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH; hexano: acetato de etilo = 4:1 → 3:2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3,5-dimetoxibencil)-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (141,5 mg). EM (m/z): 630 [M + H]⁺
 55
 60

Ejemplos 91-94

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 90 para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 12.



5

Tabla 12

Ejemplo	R ¹¹	R ⁴ -R ¹⁰	Propiedades físicas, etc.
91			EM (m/z): 598 [M + H] ⁺
92			EM (m/z): 600 [M + H] ⁺
93			EM (m/z): 595 [M + H] ⁺
94			EM (m/z): 597 [M + H] ⁺

Ejemplo 95

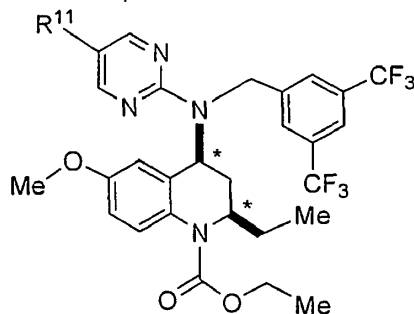
- 10 (1) Se disuelve 6-bromopiridin-2-carbaldehído (5 g) en una mezcla de metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (15 ml), y a esto se le añade borohidruro de sodio (3,05 g) a 0°C, y la mezcla se agita durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añade una solución acuosa de ácido cítrico y acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 9:1 → 2:3) para producir
- 15 (6-bromopiridin-2-il) metanol (3,92 g). EM (m/z): 188/190 [M + H]⁺
- (2) Se disuelve (6-bromopiridin-2-il)metanol (3,9 g) y trifetilfosfina (7,6 g) en cloruro de metileno (50 ml), y a esto se le añade tetrabromuro de carbono (8,25 g) enfriando con hielo. La solución de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 49:1 → 47:3) para producir 2-bromo-6-bromometilpiridina (2,96 g). EM (m/z): 250/252 [M + H]⁺
- 20 (3) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(5-Bromopirimidin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (400 mg) se disuelve en N,N-dimetilformamida (4 ml), y a esto se le añade a 10°C hidruro de sodio (62,7%, 42 mg). La mezcla se agita a la misma temperatura durante 10 minutos, y a la solución de reacción se le añade 2-bromo-6-bromometilpiridina (318 mg). La mezcla se agita a la misma temperatura durante 15 minutos, y a esto se le añade ácido acético. Se añaden a la mezcla una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre
- 25

sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 48:2 → 3:2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(6-bromo-piridin-2-il)metil-(5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (470 mg). EM (m/z): 642/644 [M + H]⁺

5 (4) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(6-bromopiridin-2-il)metil-(5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (150 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (28 mg) y cianuro de zinc (71,2 mg) se disuelven en N,N-dimetilformamida (3 ml), y la mezcla se agita a 95°C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añade una
10 solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 47:3 → 2:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(6-cianopiridin-2-il)metil-(5-cianopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (105 mg). EM (m/z): 536 [M + H]⁺

15 Ejemplos 96-97

El éster etílico de ácido (2R*,4S)-4-amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico se trata de una manera similar al Ejemplo 1 para producir los compuestos como enumeran en la Tabla 13.

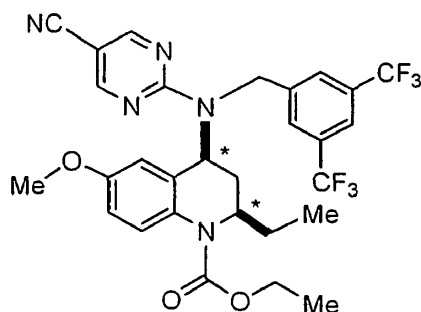


20

Tabla 13

Ejemplo	Configuración	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
96	(2R*,4S)		EM (m/z): 668 [M + H] ⁺
97	(2R*,4S)		EM (m/z): 670 [M + H] ⁺

Ejemplo 98



25 El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar al Ejemplo 10 para producir el compuesto del Ejemplo 98. EM (m/z): 608 [M + H]⁺

Ejemplo 99

30 El éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-

dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (284 mg), éster bencilico de ácido acrílico (125 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (292 mg), dicitclohexilmetilamina (110 μ l), y tetrafluoroborato de tri(terc-butil)fosfonio (308 mg) se disuelve en 1,4-dioxano (4 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La solución de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano:acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[5-(2-benciloxicarbonilvinil)pirimidin-2-il]-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (266 mg). EM (m/z): 743 [M + H]⁺

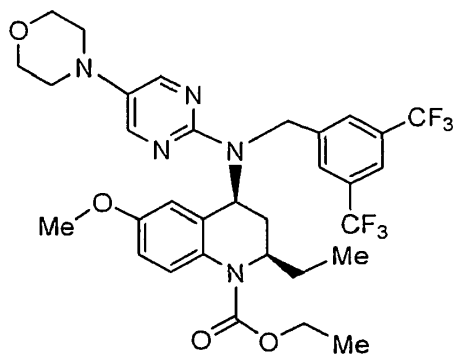
Ejemplo 100

El éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[5-(2-benciloxicarbonilvinil)pirimidin-2-il]-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (265 mg) se disuelve en una mezcla de metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (1 ml), y a esto se le añade una cantidad catalítica de paladio-carbono al 10%, y la mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. El catalizador (paladio-carbono al 10%) se separa mediante filtración, y el producto filtrado se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano:acetato de etilo = 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(2-carboxivinil)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (176 mg). EM (m/z): 653 [M + H]⁺

Ejemplo 101

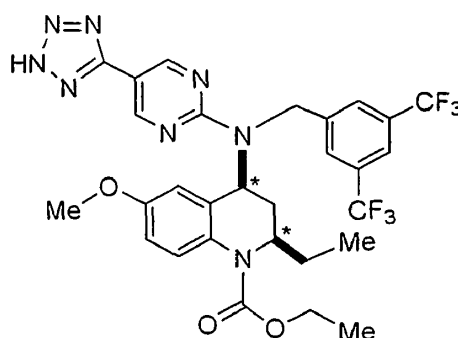
El éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(2-carboxivinil)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (120 mg) se disuelve en una mezcla de metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (1 ml), y a esto se le añade una cantidad catalítica de paladio al 10% de carbono, y la mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante la noche. El catalizador se separa mediante filtración, y el producto filtrado se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano:acetato de etilo = 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(2-carboxietil)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (35 mg). EM (m/z): 655 [M + H]⁺

Ejemplo 102



El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico se trata de una manera similar al Ejemplo 1 para producir el compuesto del Ejemplo 102. EM (m/z): 668 [M + H]⁺

Ejemplo 103



El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar al Ejemplo 19 para producir el compuesto

del Ejemplo 103. EM (m/z): 651 [M + H]⁺

Ejemplos 104-105

- 5 Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 20 para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 14.

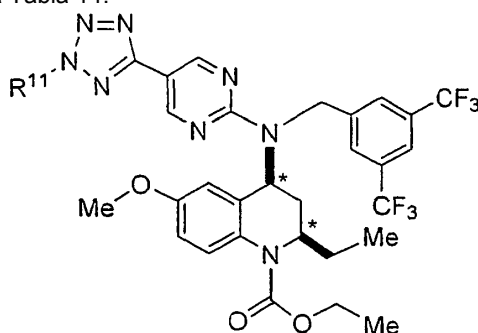


Tabla 14

Ejemplo	Configuración	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
104	(2R*,4S)	CH ₃ -	EM (m/z): 665 [M + H] ⁺
105	(2R*,4S)		EM (m/z): 695 [M + H] ⁺

10 Ejemplos 106-109

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 35 para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 15.

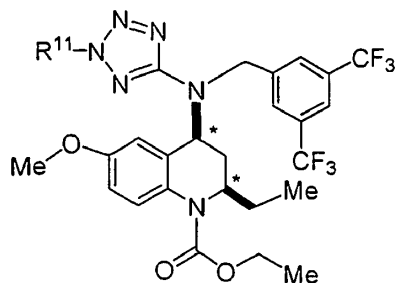


Tabla 15

Ejemplo	Configuración	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
106	(2R*,4S)		EM (m/z): 647 [M + H] ⁺
107	(2R*,4S)		EM (m/z): 644 [M + H] ⁺
108	(2R*,4S)		EM (m/z): 687 [M + H] ⁺
109	(2R*,4S)		EM (m/z): 687 [M + H] ⁺

15

Ejemplo 110

El éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[2-(2-metiltioetil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (226 mg) se disuelve en cloruro de metileno (3 ml), y a esto se le añade ácido m-cloroperbenzoico (75 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante la noche. A la solución de reacción se le añade una solución acuosa de carbonato de potasio, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; cloroformo: metanol = 01:00 → 20:1) para producir éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[2-(2-metilsulfoniletil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (176 mg). EM (m/z): 663 [M + H]⁺

Ejemplo 111

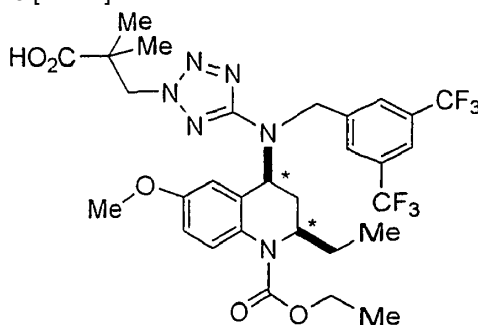
El éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[2-(2-metilsulfoniletil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (117 mg) se disuelve en cloruro de metileno (2 ml), y a esto se le añade ácido m-cloroperbenzoico (76 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante la noche, y a la solución de reacción se le añade una solución de carbonato de potasio acuoso. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 2:1 → 1:1) para producir éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[2-(2-metilsulfoniletil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (108 mg). EM (m/z): 679 [M + H]⁺

Ejemplo 112

El éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[2-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (129 mg) se disuelve en una mezcla de metanol (3 ml) y agua (0,3 ml), y a esto se le añaden a temperatura ambiente una resina fuertemente ácida (IR-120, fabricada por Organo Corporation) (50 mg) y un ácido clorhídrico 6N (2 ml), y la mezcla se agita durante la noche. La resina se separa mediante filtración, y al producto filtrado se le añaden una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida para producir éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[2-(2,3-dihidroxipropil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (123 mg). EM (m/z): 647 [M + H]⁺

Ejemplo 113

El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar al Ejemplo 46 para producir el compuesto de la fórmula siguiente. EM (m/z): 673 [M + H]⁺

**Ejemplos 114-115**

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 60 para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 16.

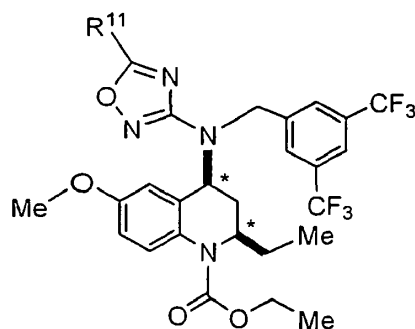
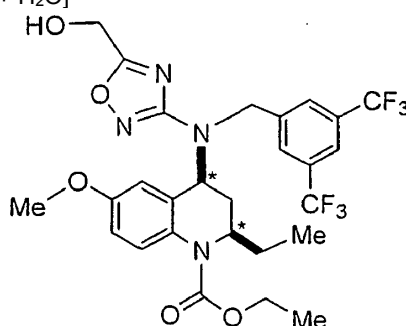


Tabla 16

Ejemplo	Configuración	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
114	(2R*,4S)		EM (m/z): 634 [M + H ₂ O] ⁺
115	(2R*,4S)		EM (m/z): 662 [M + H ₂ O] ⁺

Ejemplo 116

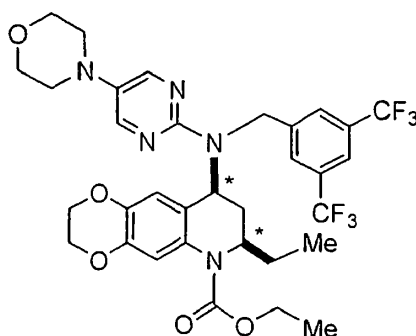
5 El correspondiente compuesto de partida se trata de una manera similar a 64 Ejemplo para producir el compuesto de la fórmula siguiente. EM (m/z): 620 [M + H₂O]⁺

**Ejemplo 117**

10 El éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-bromopirimidin-2-il]]amino-6-bromo-2-etil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,48 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (190 mg), terc-butóxido de sodio (401 mg), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (124 mg), y morfolina (197 μl) se disuelven en tolueno (15 ml), y la mezcla se agita en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 96 horas. A la solución de reacción se le añaden salmuera saturada y acetato de etilo, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH; hexano: acetato de etilo = 9:1 → 67:33) para producir éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-(morfolin-4-il)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (320 mg, EM (m/z): 723 [M + H]⁺) y éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-6-bromo-2-etil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (568 mg, EM (m/z): 716/718 [M + H]⁺).

Ejemplo 118

25 El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar al Ejemplo 1 para producir el compuesto de la fórmula siguiente. EM (m/z): 696 [M + H]⁺

**Ejemplo 119**

5 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg) y 1,1'-carbonildiimidazol (72 mg) se disuelve en acetonitrilo (5 ml), y la mezcla se somete a reflujo durante 2 horas. Se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, y a la solución de reacción se le añaden acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (60 mg). EM (m/z): 705 [M + H]⁺

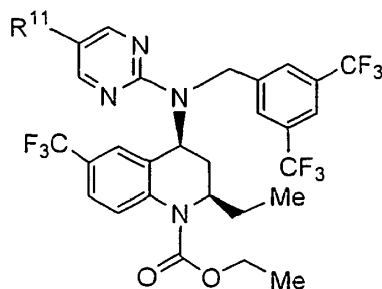
Ejemplo 120

15 (1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-bromopirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,83 g), yoduro de cobre (I) (150 mg), yoduro de sodio (2,36 g), y N,N'-dimetiletilendiamina (168 μ l) se disuelven en 1,4-dioxano (8 ml), y la mezcla se agita a 105°C en atmósfera de nitrógeno durante 23 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 6:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-yodopirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,70 g). EM (m/z): 747 [M + H]⁺

20 (2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-yodopirimidin-2-il]-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,69 g), 3-metoxi-3-oxopropano-1-sulfonato de sodio (1,58 g), y yoduro de cobre (I) (1,72 g) se disuelven en dimetilsulfóxido (20 ml), y la mezcla se agita a 110°C en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La materia insoluble precipitada se separa mediante filtración a través de Celite™, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 \rightarrow 2:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(2-metoxicarboniletanosulfonil)-pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,41 g). EM (m/z): 771 [M + H]⁺

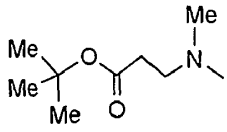
Ejemplos 121-123

35 Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 1-(3) para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 17.



40

Tabla 17

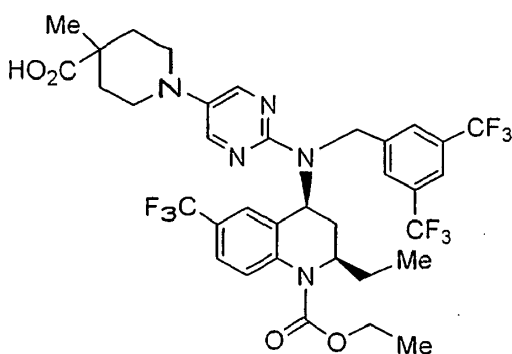
Ejemplo	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
121		EM (m/z): 776 [M + H] ⁺
122		EM (m/z): 790 [M + H] ⁺
123		EM (m/z): 778 [M + H] ⁺

Ejemplo 124

5 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(4-etoxicarbonil-piperidin-1-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (265 mg) se disuelve en etanol (3 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (0,342 ml), y la mezcla se agita a 50°C durante una hora. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y la solución de reacción se acidula con ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 1:0 → 9:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(4-carboxipiperidin-1-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (241 mg). EM (m/z): 748 [M + H]⁺

Ejemplo 125

15



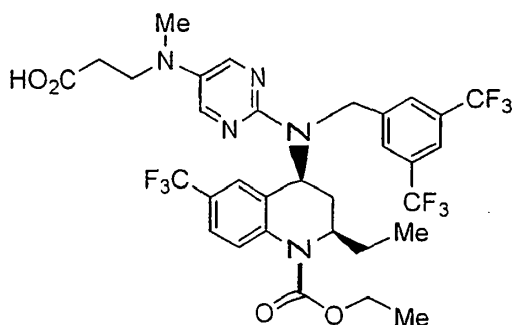
20

El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 124 para producir el compuesto del Ejemplo 125. EM (m/z): 762 [M + H]⁺

Ejemplo 126

25 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(2-metoxicarbonil-etanosulfonil)-pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (700 mg) y una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1,8 ml) se disuelve en etanol (10 ml), y la mezcla se agita a 50°C durante 30 minutos. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (1,8 ml) y acetato de etilo enfriando con hielo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 99:1 → 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-sulfopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (384 mg). EM (m/z): 699 [MH]⁺

30

Ejemplo 127

5 El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar al Ejemplo 68 para producir el compuesto del Ejemplo 127. EM (m/z): 722 [M + H]⁺

Ejemplo 128

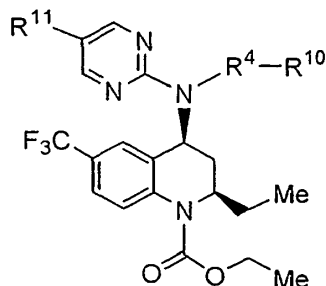
10 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)benzil]-(5-sulfopirimidin-2-il))amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (225 mg) se disuelve en cloruro de tionilo (5 ml), y la mezcla se agita a 80°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se concentra a presión reducida. Al residuo resultante se le añade cloroformo (3 ml), y a esto se le añade una solución 2 N de metilamina en tetrahidrofurano (3 ml) enfriando con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 04:01-02:01) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)benzil]-(5-metilsulfamoilpirimidin-2-il))amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (68 mg). EM (m/z): 714 [M + H]⁺

Ejemplo 129

20 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)benzil]-(5-sulfopirimidin-2-il))amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (584 mg) se disuelve en cloruro de tionilo (5 ml), y la mezcla se agita a 80°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se concentra a presión reducida. Al residuo resultante se le añade cloroformo (3 ml), y a esto se le añade una solución 7N de amoníaco en metanol (3 ml) enfriando con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 2:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)benzil]-(5-metoxisulfamilpirimidin-2-il))amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (340 mg, EM (m/z): 699 [M + H]⁺) y éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)benzil]-(5-sulfamoilpirimidin-2-il))amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (22 mg, EM (m/z): 700 [M + H]⁺).

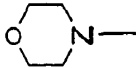
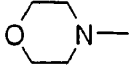
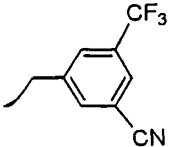
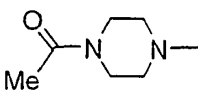
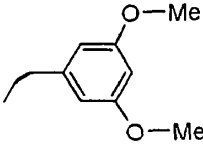
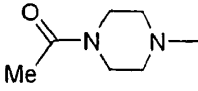
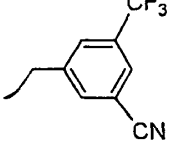
Ejemplos 130-133

35 Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 90 para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 18.



40

Tabla 18

Ejemplo	R ¹¹	R ⁴ -R ¹⁰	Propiedades físicas, etc.
130			EM (m/z): 726/728/730 [M + H] ⁺
131			EM (m/z): 663 [M + H] ⁺
132			EM (m/z): 671 [M + H] ⁺
133			EM (m/z): 704 [M + H] ⁺

Ejemplo 134

- 5 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3,5-dibromobencil)-[(5-morfolin-4-il)pirimidin-2-il]-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg) se disuelve en N,N-dimetilformamida (4 ml), y a esto se le añaden cianuro de zinc (71 mg) y una cantidad catalítica de tetraquis-(trifenilfosfina)paladio, y la mezcla se agita a 110°C en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas. Se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, y a esto se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La
- 10 capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 3:2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3,5-dicianobencil)-[(5-morfolin-4-il)-pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (124 mg). EM (m/z): 620 [M + H]⁺

Ejemplos 135-136

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 99 para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 19.

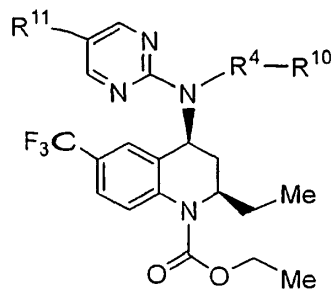
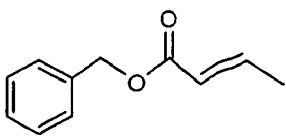
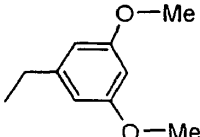
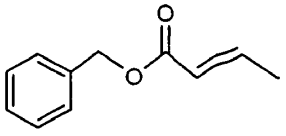
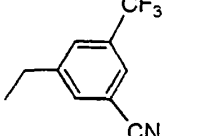
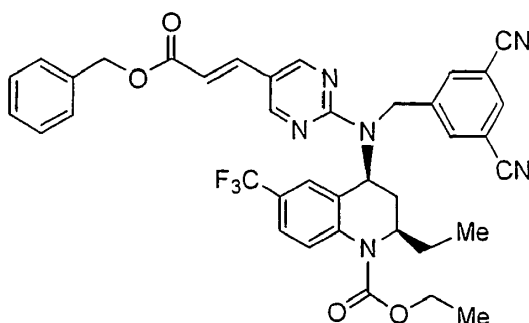


Tabla 19

Ejemplo	R ¹¹	R ⁴ -R ¹⁰	Propiedades físicas, etc.
135			EM (m/z): 705 [M + H] ⁺
136			EM (m/z): 738 [M + H] ⁺

Ejemplo 137

- 5 (1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(5-Bromopirimidin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (18 g) se disuelve en tetrahidrofurano (180 ml), y a esto se le añaden dicarbonato de di-terc-butilo (12,4 g) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 8:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)-(5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (22,5 g). EM (m/z): 473/475 [M + H]⁺
- 10 (2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)-(5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (5 g) se disuelve en 1,4-dioxano (60 ml), y a esto se le añaden éster bencílico de ácido acrílico (2,83 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1,2 g), tetrafluoroborato tri(terc-butil)fosfonio (760 mg), y dicitohexilmetilamina (1,87 g). La mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 horas, y a esto se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 4:1 3:2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)-[5-(2-benciloxicarbonilvinil)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (3,65 g). EM (m/z): 655 [M + H]⁺
- 15 (3) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)-[5-(2-benciloxicarbonilvinil)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,65 g) se disuelve en cloruro de metileno (10 ml), y a esto se le añade ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH; hexano: acetato de etilo = 4:1 → 3:2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[5-(2-benciloxicarbonilvinil)pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,38 g). EM (m/z): 555 [M + H]⁺
- 20 (4) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[5-(2-benciloxicarbonilvinil)pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (3,41 g) se disuelve en N,N-dimetilformamida (30 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 360 mg) enfriando con hielo. La mezcla se agita enfriando con hielo durante 30 minutos, y a esto se le añade bromuro de 3,5-dibromobencilo (3 g). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. A la solución de reacción se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 9:1 → 7:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[5-(2-benciloxicarbonilvinil)pirimidin-2-il]-(3,5-dibromobencilo)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,84 g). EM (m/z): 801/803/805 [M + H]⁺
- 25
- 30
- 35

Ejemplo 138

5 El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 134 para producir el compuesto del Ejemplo 138. EM (m/z): 695 [M + H]⁺

Ejemplos 139-141

10 Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 18-(2) para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 20.

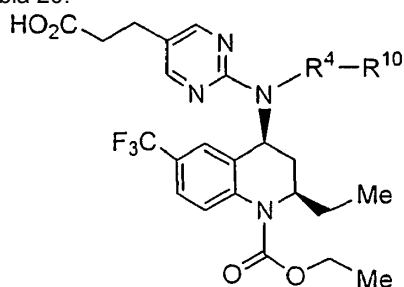


Tabla 20

Ejemplo	R ⁴ -R ¹⁰	Propiedades físicas, etc.
139		EM (m/z): 617 [M + H] ⁺
140		EM (m/z): 650 [M + H] ⁺
141		EM (m/z): 607 [M + H] ⁺

Ejemplo 142

15 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[5-(2-carboxietil)pirimidin-2-il]-(3,5-dimetoxibencil)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (145 mg) y trietilamina (98 µl) se disuelven en tetrahidrofurano (3 ml), y a esto se le añade gota a gota clorocarbonato de etilo (67 µl) a 0°C. La mezcla se agita a la misma temperatura durante 30

minutos, y a esto se le añade borohidruro de sodio (44 mg). La mezcla se agita adicionalmente a la misma temperatura durante 3 horas. A la solución de reacción se le añade una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 1:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3,5-dimetoxibencil)-[5-(3-hidroxiopropil)-pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (68 mg). EM (m/z): 603 [M + H]⁺

Ejemplo 143

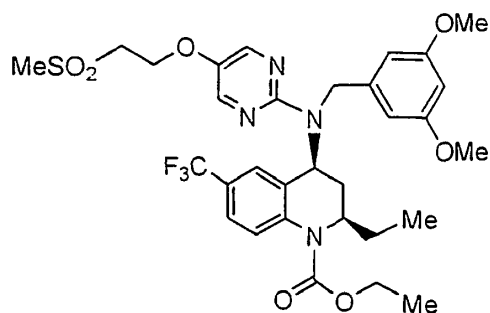
El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3,5-Dimetoxibencil)-(5-yodopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (302 mg) se disuelve en N,N-dimetilformamida (2,5 ml), y a esto se le añaden tetraquis(trifenilfosfina)paladio (104 mg), ácido pirimidin-5-borónico (112 mg) y carbonato de sodio (114 mg). La mezcla se agita a 100°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. Se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, y a esto se le añade agua. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo = 2:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[5,5']bipirimidin-2-il]-[3,5-dimetoxibencil]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (106 mg). EM (m/z): 623 [M + H]⁺

Ejemplo 144

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3,5-Dimetoxibencil)-(5-yodopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (3,89 g) se disuelve en tolueno (12 ml), y a esto se le añaden alcohol bencílico (1,2 ml), yoduro de cobre (I) (221 mg), carbonato de cesio (1,89 g), y 1,10-fenantrolina (418 mg), y la mezcla se agita a 100°C durante un día. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se filtra a través de Celite™ para eliminar la materia insoluble. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en tolueno (12 ml), y a esto se le añaden alcohol bencílico (0,3 ml), yoduro de cobre (I) (221 mg), carbonato de cesio (1,89 g), y 1,10-fenantrolina (418 mg). La mezcla se agita a 100°C durante un día, y se deja que se enfríe a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se filtra a través de Celite™ para eliminar la materia insoluble. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3,5-dimetoxibencil)-(5-benciloxipirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (3,09 g). EM (m/z): 651 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3,5-dimetoxibencil)-(5-benciloxipirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (3,05 g) se disuelve en metanol (10 ml), y a esto se le añade paladio-carbono al 10% (1 g). La mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante una hora. La solución de reacción se filtró y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 1:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3,5-dimetoxibencil)-(5-hidroxipirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,84 g). EM (m/z): 561 [M + H]⁺

(3) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3,5-dimetoxibencil)-(5-hidroxipirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg) se disuelve en tetrahidrofurano (2 ml), y a esto se le añaden 2-metilsulfaniletanol (0,05 ml), trifenilfosfina (150 mg), una solución al azodicarboxilato de dietilo en tolueno al 40% (0,25 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añade agua a la mezcla y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 3:2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3,5-dimetoxibencil)-[5-(2-metilsulfaniletoksi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (224 mg). EM (m/z): 635 [M + H]⁺

Ejemplo 145

El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar al Ejemplo 50 para producir el compuesto del Ejemplo 145. EM (m/z): 667 [M + H]⁺

5

Ejemplos 146-149

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 96 para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 21.

10

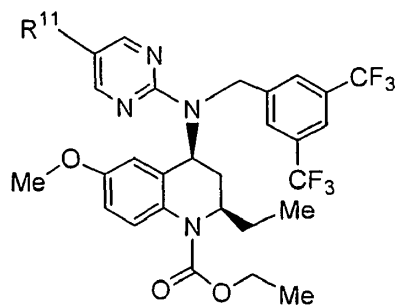


Tabla 21

Ejemplo	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
146		EM (m/z): 681 [M + H] ⁺
147		EM (m/z): 801 [M + H] ⁺
148		EM (m/z): 738 [M + H] ⁺
149		EM (m/z): 740 [M + H] ⁺

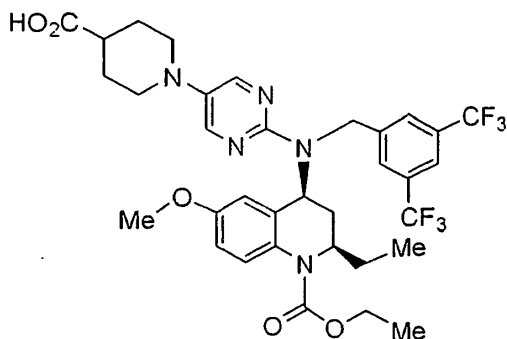
Ejemplo 150

5 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[5-(4-benciloxicarbonilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]-[3,5-bis(trifluorometil) bencil]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,78 g) se disuelve en etanol (50 ml), y a esto se le añade paladio-carbono al 10% (300 mg). La mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. El catalizador (paladio-carbono al 10%) se separa mediante filtración, y el producto filtrado se concentra a presión reducida, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice NH; hexano: acetato de etilo = 4:1 → 01:01) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-piperazin-1-ilpirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (470 mg). EM (m/z): 667 [M + H]⁺

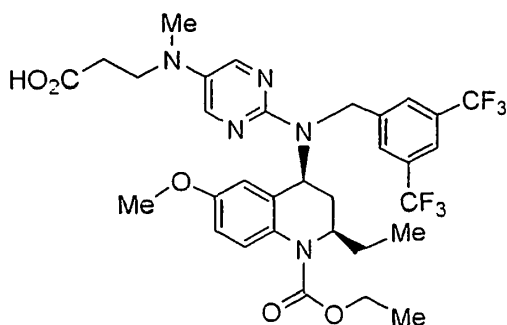
Ejemplo 151

15 (1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-piperazin-1-il-pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (100 mg) y piridina (18 µl) se disuelven en cloruro de metileno (1 ml), y a esto se le añade cloruro de ácido acetoxiacético (19,4 µl) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante la noche, y se lava con un ácido clorhídrico 1N. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 7:32:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([5-[4-(2-acetoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidin-2-il]-[3,5-bistrifluorometil-bencil])amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (110 mg). EM (m/z): 767 [M + H]⁺

20 (2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([5-[4-(2-acetoxiacetil)piperazin-1-il]pirimidin-2-il]-[3,5-bistrifluorometilbencil])amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (87 mg) se disuelve en etanol (1 ml), y a esto se le añade carbonato de potasio (23 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante la noche. La materia insoluble se separa mediante filtración y el producto filtrado se concentra a presión reducida para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-[4-(2-hidroxiacetil)piperazin-1-il]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (83 mg). EM (m/z): 725 [M + H]⁺

Ejemplo 152

35 El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 124 para producir el compuesto del Ejemplo 152. EM (m/z): 710 [M + H]⁺

Ejemplo 153

40 El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar al Ejemplo 68 para producir el compuesto

del Ejemplo 153. EM (m/z): 684 [M + H]⁺

Ejemplos 154-156

- 5 Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 90 para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 22.

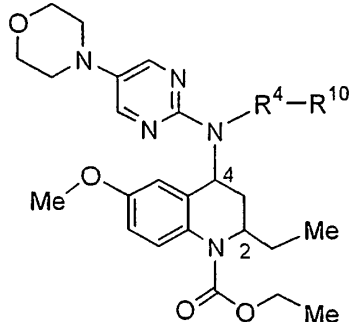
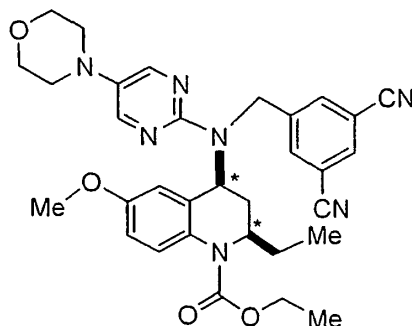


Tabla 22

Ejemplo	Configuración	R ⁴ -R ¹⁰	Propiedades físicas, etc.
154	(2R,4S)		EM (m/z): 592 [M + H] ⁺
155	(2R,4S)		EM (m/z): 560 [M + H] ⁺
156	(2R*,4S)		EM (m/z): 688/690/692 [M + H] ⁺

Ejemplo 157

10



El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 134 para producir el compuesto del Ejemplo 157. EM (m/z): 582 [M + H]⁺

Ejemplo 158

5 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[6-cloropirimidin-4-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg), una cantidad en exceso de trietilamina, y éster terc-butílico de ácido aminoacético (501 mg) se disuelven en 1,3-dimetilimidazolidinona (4 ml), y la mezcla se agita a 90°C durante 3 días. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añade una solución acuosa saturada de ácido cítrico y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo \Rightarrow 1913:7) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[6-(terc-butoxicarbonil-metilamino)pirimidin-4-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (22 mg). EM (m/z): 750 [M + H]⁺

Ejemplos 159-161

15 Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar a la del Ejemplo 158 para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 23.

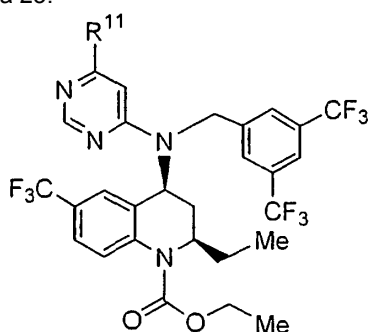


Tabla 23

Ejemplo	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
159		EM (m/z): 764 [M + H] ⁺
160		EM (m/z): 750 [M + H] ⁺
161		EM (m/z): 694 [M + H] ⁺

Ejemplos 162-163

20 Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 68 para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 24.

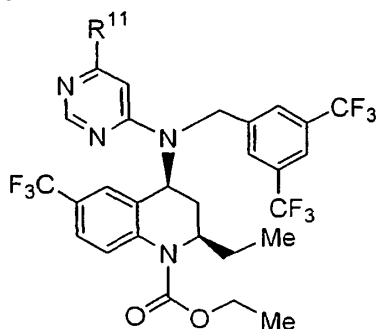
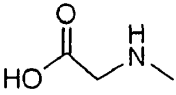
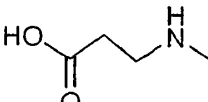
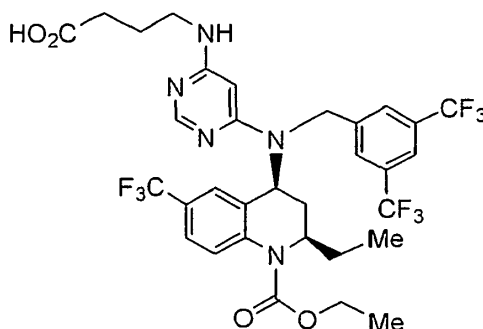


Tabla 24

Ejemplo	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
162		EM (m/z): 694 [M + H] ⁺
163		EM (m/z): 708 [M + H] ⁺

Ejemplo 164

5

El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 124 para producir el compuesto del Ejemplo 164. EM (m/z): 722 [M + H]⁺

10 **Ejemplo 165**

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,5 g) y 3-bromobenzaldehído (974 mg) se disuelven en 1,2-dicloroetano (15 ml), y a esto se le añade triacetoxiborohidruro de sodio (2,14 g) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 3 horas, y a esto se le añaden una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 19:1 → 7:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(3-bromobencil)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,45 g). EM (m/z): 485/487 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(3-bromobencil)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,32 g), bromociano (609 mg), e hidrogenocarbonato de sodio (1,22 g) se suspenden en etanol (30 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se le añaden una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[ciano-(3-bromobencil)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,43 g). EM (m/z): 527/529 [M + H₂O]⁺

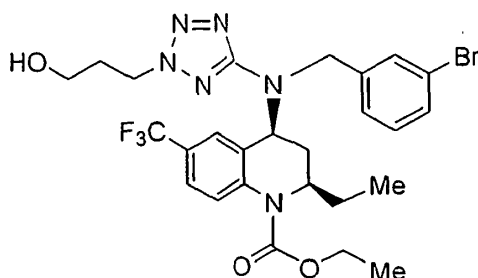
(3) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[ciano-(3-bromobencil)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,43 g), azida de sodio (3,12 g) y cloruro de amonio (2,56 g) se disuelven en N,N-dimetilformamida (20 ml), y la mezcla se agita a 95°C durante la noche. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-bromobencil)-(tetrazol-5-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,58 g). EM (m/z): 553/555 [M + H]⁺

(4) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-bromobencil)-(tetrazol-5-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (500 mg), 2-bromoetanol (271 mg), y carbonato de potasio (375 mg) se disuelven en N,N-dimetilformamida (3 ml), y la mezcla se agita a 50°C durante la noche. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 2:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-bromobencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-

40

dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (394 mg). EM (m/z): 597/599 [M + H]⁺

Ejemplo 166



5

El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar al Ejemplo 165-(4) para producir el compuesto del Ejemplo 166. EM (m/z): 611/613 [M + H]⁺

Ejemplo 167

10

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-bromobencil)-(tetrazol-5-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (500 mg), glicidol (89 µl), y trifetilfosfina (711 mg) se disuelven en tetrahidrofurano (3 ml), y a esto se le añade éster dietílico de ácido azodicarboxílico al 40% en tolueno (1180 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante 15 minutos. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:4 3:2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-bromobencil)-(2-oxiranilmetil-2H-tetrazol-5-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (347 mg). EM (m/z): 609/611 [M + H]⁺

15

20

(2) El éster etílico (2R,4S)-4-[(3-bromobencil)-(2-oxiranilmetil-2H-tetrazol-5-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (330 mg) y morfolina (1 ml) se disuelven en etanol (3 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:3 → 0:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-bromobencil)-[2-(2-hidroxi-3-morfolin-4-ilpropil)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (315 mg). EM (m/z): 696/698 [M + H]⁺

25

Ejemplo 168

30

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-bromobencil)-(tetrazol-5-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (500 mg) se trata de una manera similar al Ejemplo 167-(1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-bromobencil)-[2-(2-metilsulfaniletíl)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (524 mg). EM (m/z): 627/629 [M + H]⁺

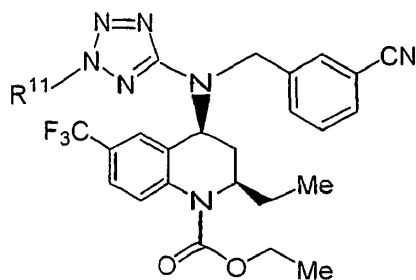
35

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-bromobencil)-[2-(2-metilsulfaniletíl)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (520 mg) se trata de una manera similar al Ejemplo 50 para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-bromobencil)-[2-(2-metilsulfoniletíl)-2H-tetrazol-5-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (474 mg). EM (m/z): 659/661 [M + H]⁺

Ejemplos 169-172



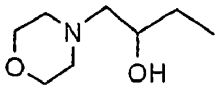
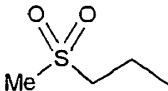
40

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 10 para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 25.



45

Tabla 25

Ejemplo	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
169		EM (m/z): 544 [M + H] ⁺
170		EM (m/z): 558 [M + H] ⁺
171		EM (m/z): 643 [M + H] ⁺
172		EM (m/z): 606 [M + H] ⁺

Ejemplo 173

5

(1) La (2R*,4S*)-(4-benciloxicarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina (112,8 g) se disuelve en etanol (1000 ml), y a esto se le añade paladio-carbono al 10% (5,64 g), y la mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante la noche. El catalizador (paladio-carbono al 10%) se separa mediante filtración, y el producto filtrado se concentra a presión reducida. Al residuo se añade hexano, y los cristales precipitados se recogen mediante filtración para producir (2R*,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina (70,3 g). EM (m/z): 245 [M + H]⁺

10

(2) La (2R*,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina (70,0 g) se disuelve en tetrahidrofurano (500 ml), y a esto se le añade dicarbonato de di-terc-butilo (68,2 g). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche, y se concentra a presión reducida. Se añade hexano al residuo, y los cristales precipitados se recogen mediante filtración para producir (2R*,4S)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina (90,7 g). EM (m/z): 345 [M + H]⁺

15

(3) La (2R*,4S)-4-terc-butoxicarbonilamino(2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina (90,58 g) y trietilamina (44 ml) se disuelven en cloruro de metileno (900 ml), y a esto se le añade trifosgeno (31,2 g) enfriando con hielo. La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora, y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en tetrahidrofurano (900 ml), y a esto se le añaden alcohol bencilico (54,4 ml), e hidruro de sodio (60%, 20,2 g) enfriando con hielo. La mezcla se agita a la misma temperatura durante 3 horas. Se añaden agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se cristaliza en éter diisopropílico para producir éster bencilico de ácido (2R*,4S)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (104,7 g). EM (m/z): 496 [M + H₂O]⁺

25

(4) El éster bencilico de ácido (2R*,4S)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (104,5 g) se disuelve en cloroformo (500 ml), y a esto se le añade ácido clorhídrico 4N en acetato de etilo (500 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 30 minutos, y se concentra a presión reducida. Al residuo se añadió éter diisopropílico, y los cristales precipitados se recogen mediante filtración para producir hidrocloreuro de éster bencilico de ácido (2R*,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (88,0 g). EM (m/z): 379 [M + H]⁺

30

(5) El hidrocloreuro del éster bencilico de ácido (2R*,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (25,0 g) se disuelve en una mezcla de acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante (23 g) y 5-bromo-2-cloropirimidina (29,3 g) se disuelven en 1,4-dioxano (100 ml), y a esto se le añade N,N-diisopropiletilamina (32 ml), y la mezcla somete a reflujo durante la noche. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y éter dietílico, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 6:1 → 2:1) para producir éster bencilico de ácido (2R*,4S*)-4-(5-bromopirimidin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (24,0 g). EM (m/z): 535/537 [M + H]⁺

40

(6) El éster bencilico de ácido (2R*,4S*)-4-(5-Bromopirimidin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (13 g) se trata de una manera similar al Ejemplo 1-(2) para producir éster bencilico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-bromopirimidin-2-il]amino-2-etil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-

45

carboxílico (20,6 g). EM (m/z): 761/763 [M + H]⁺

(7) El éster bencílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-{(5-bromopirimidin-2-il)}amino-2-etil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (18,3 g) se trata de una manera similar al Ejemplo 1-(3) para producir éster bencílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-{(5-morfolin-4-il)pirimidin-2-il}]amino-2-etil-3,4-dihidro-6-trifluorometil-2H-quinolin-1-carboxílico (11,2 g). EM (m/z): 768 [M + H]⁺

(8) El éster bencílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-{(5-morfolin-4-il)pirimidin-2-il}]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (11,2 g) se trata de una manera similar a la del Ejemplo 150 para producir (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-{(5-morfolin-4-il)pirimidin-2-il}]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina (8,9 g). EM (m/z): 634 [M + H]⁺

Ejemplo 174

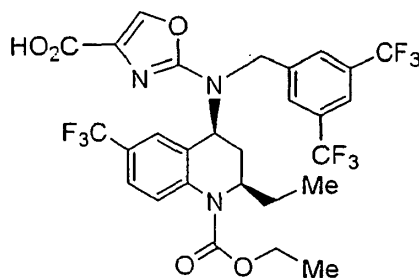
La (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-{(5-morfolin-4-il)pirimidin-2-il}]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina (500 mg) y trietilamina (132 µl) se disuelven en cloruro de metileno (5 ml), y a esto se le añade trifosgeno (94 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante una hora. La solución de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo resultante se separa en acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en tetrahidrofurano (5 ml), y a esto se le añaden etilenglicol (0,5 ml), trietilamina (295 ml) y 4-dimetilaminopiridina (26 mg). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se separa en acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 3:1 → 2:3) para producir éster 2-hidroxietílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-{(5-morfolin-4-il)pirimidin-2-il}]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (430 mg). EM (m/z): 722 [M + H]⁺

Ejemplo 175

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,28 g), éster etílico de ácido 2-cloroxazol-4-carboxílico (1,44 g) y diisopropiletilamina (1,42 ml) se disuelven en 1,4-dioxano (10 ml), y la mezcla se agita a 130°C durante la noche. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 → 1:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(4-etoxicarboniloxazol-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,13 g). EM (m/z): 456 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(4-etoxicarboniloxazol-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,12 g) se trata de una manera similar al Ejemplo 1-(2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis-(trifluorometil)bencil]-{(4-etoxicarboniloxazol-2-il)}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (928 mg). EM (m/z): 682 [M + H]⁺

Ejemplo 176



El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 124 para producir el compuesto del Ejemplo 176. EM (m/z): 654 [M + H]⁺

Ejemplo 177

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-{(5-bromopirimidin-2-il)}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (32,25 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (1,012 g), acetato de potasio (13,6 g), y bis-(pinacolato)diboro (17,56 g) se disuelven en dimetilsulfóxido (200 ml), y la mezcla se agita a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante una hora. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se

5 disuelve en tetrahidrofurano (100 ml), y a esto se le añade gota a gota una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (70 ml) enfriando con hielo. Una hora después, se añade a la mezcla una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, y el peróxido de hidrógeno en exceso se consume. La mezcla se separa en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 5:4→ 3:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-hidroxipirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (19,22 g). EM (m/z): 637 [M + H]⁺

10 (2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-hidroxipirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (6,5 g) y éster etílico de ácido 4-bromobutírico (2,19 g) se disuelven en N,N-dimetilformamida (50 ml), y a esto se le añade carbonato de potasio (1,69 g), y la mezcla se agita a 45°C durante la noche. Se añaden acetato de etilo y agua a la mezcla, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:53:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-(3-etoxicarbonilpropoxi)-pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (6,52 g). EM (m/z): 751 [M + H]⁺

15 (3) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-(3-etoxicarbonil-propoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (6,5 g) se disuelve en etanol (65 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (13 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentra a presión reducida, y al residuo se le añaden acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso 1N, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 01:00→ 95:5) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-(3-carboxipropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (6,16 g). EM (m/z): 723 [M + H]⁺

20

25

Ejemplo 178

30 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-(3-carboxipropoxi)-pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (300 mg) se disuelve en etanol (3 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (207 µl). La solución de reacción se concentra hasta sequedad a presión reducida para producir sal de sodio de éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-(3-carboxipropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (308 mg). EM (m/z): 721 [M-Na]⁻

35

Ejemplo 179

40 La sal de sodio de éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-(3-carboxipropoxi)-pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (258 mg) se suspende en agua (10 ml), y a esto se le añade una solución de cloruro de calcio (154 mg) en agua (0,6 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden cloroformo y agua a la mezcla, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo, y a esto se le añade n-hexano. Los cristales precipitados se recogen mediante filtración para producir sal hemicálcica de éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-(3-carboxipropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (169 mg). EM (m/z): 721 [M-1/2Ca]⁻

45

Ejemplo 180

50 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-(3-carboxipropoxi)-pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (250 mg) se disuelve en etanol (2 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de potasio (173 µl). La solución de reacción se concentra hasta sequedad a presión reducida para producir éster etílico de ácido sal de potasio (266 mg). EM (m/z): 721 [MK]⁻

55

Ejemplos 181-186

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar a la del Ejemplo 177(2) para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 26.

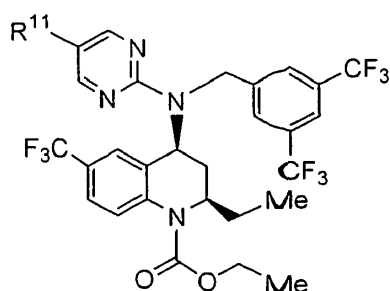


Tabla 26

Núm. de Ej.	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
181		EM (m/z): 723 [M + H] ⁺
182		EM (m/z): 765 [M + H] ⁺
183		EM (m/z): 779 [M + H] ⁺
184		EM (m/z): 793 [M + H] ⁺
185		EM (m/z): 785 [M + H] ⁺
186		EM (m/z): 785 [M + H] ⁺

Ejemplo 187

- 5
- 10
- 15
- (1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]- (5-hidroxipirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,0 g) se disuelve en N,N-dimetilformamida (30 ml), y a esto se le añade bromoacetato de etilo (520 µl), carbonato de potasio (650 mg). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añaden agua y acetato de etilo a la mezcla, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 19:1 → 41:9) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]- (5-etoxycarbonilmetoxipirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,07 g). EM (m/z): 723 [M + H]⁺
- (2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]- (5-etoxicarbonil-metoxipirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,07 g) se disuelve en etanol (30 ml), y a esto se le añade gota a gota una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio. La mezcla se agita durante 2,5 horas, y a esto se le añaden ácido clorhídrico 6N y acetato de etilo. La mezcla se separa, y la capa orgánica se lava con

salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 04:09:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-{5-carboxi-metoxipirimidin-2-il)}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,83 g). EM (m/z): 695 [M + H]⁺

(3) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-{5-carboximetoxi-pirimidin-2-il)}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg) se disuelve en tetrahidrofurano (4 ml), y a esto se le añaden hidrocloreto de aminoacetato de etilo (48 mg), 1-hidroxibenzotriazol dihidratado (47 mg), hidrocloreto de dicloruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidoetileno (66 mg), y trietilamina (49 µl), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se añaden agua y acetato de etilo a la mezcla, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 3:2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-{5-[(etoxicarbonilmetilcarbamoil)metoxi]pirimidin-2-il)}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (165 mg). EM (m/z): 780 [M + H]⁺

Ejemplos 188-190

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar a la del Ejemplo 187 (3) para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 27.

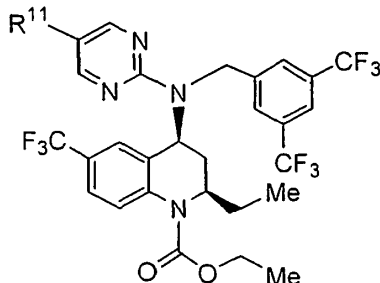


Tabla 27

Núm. de Ej.	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
188		EM (m/z): 794 [M + H] ⁺
189		EM (m/z): 834 [M + H] ⁺
190		EM (m/z): 806 [M + H] ⁺

Ejemplo 191

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-{5-hidroxipirimidin-2-il)}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (300 mg) se disuelve en tetrahidrofurano (4 ml), y a esto se le añade (2S,4R)-1-benciloxycarbonil-2-metoxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidina (395 mg) y trifenilfosfina (740 mg). A la mezcla se le añade gota a gota una solución de azodicarboxilato de dietilo en tolueno al 40% (1,23 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden agua y acetato de etilo a la

mezcla, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:4 → 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-{5-[(S)-2-((S)-metoxicarbonil)-1-benciloxicarbonil-pirrolidin-4-iloxi]pirimidin-2-il})amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (543 mg) en forma de un producto bruto. EM (m/z): 898 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-{5-[(S)-2-((S)-metoxicarbonil)-1-benciloxicarbonil-pirrolidin-4-iloxi]pirimidin-2-il})-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico bruto (1,39 g) se disuelve en metanol (15 ml), y a esto se le añade paladio-carbono al 10% (300 mg). La mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 3:2 → 2:3 → 0:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-{5-[(S)-2-((S)-metoxicarbonil)pirrolidin-4-il]pirimidin-2-il})amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (667 mg). EM (m/z): 764 [M + H]⁺

Ejemplo 192

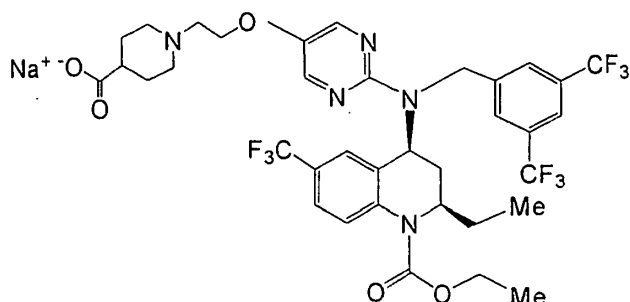
El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-{5-[(S)-2-((S)-metoxicarbonil)pirrolidin-4-iloxi]pirimidin-2-il})amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg) se disuelve en tetrahidrofurano (5 ml), y a esto se le añaden cloruro de acetilo (44 µl) y trietilamina (88 µl) enfriando con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, y se separa en una solución acuosa saturada de carbonato de sodio hidrógeno y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-{5-[(S)-2-((S)-metoxicarbonil)-1-acetilpirrolidin-4-iloxi]pirimidin-2-il})amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (212 mg). EM (m/z): 806 [M + H]⁺

Ejemplo 193

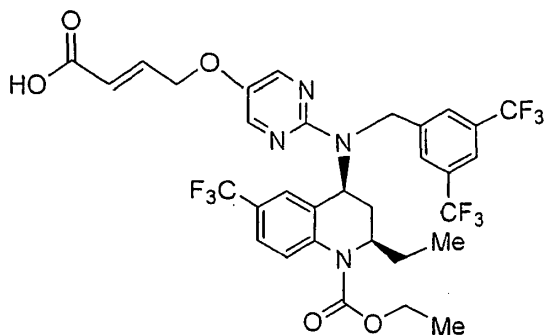
(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-{5-(2-hidroxi)pirimidin-2-il})amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,5 g) se disuelve en N,N-dimetilformamida (20 ml), y a esto se le añaden 2-bromoetanol (1,25 ml) y carbonato de potasio (490 mg), y la mezcla se agita a 60°C durante la noche. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo ⇒ 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(2-hidroxi)pirimidin-2-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (493 mg). EM (m/z): 681 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(2-hidroxi)pirimidin-2-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (493 mg) se disuelve en cloruro de metileno (10 ml), y a esto se le añaden trifetilfosfina (380 mg) y tetrabromuro de carbono (480 mg). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a esto se le añaden una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y cloroforno, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(2-bromoetoxi)pirimidin-2-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (298 mg). EM (m/z): 743/745 [M + H]⁺

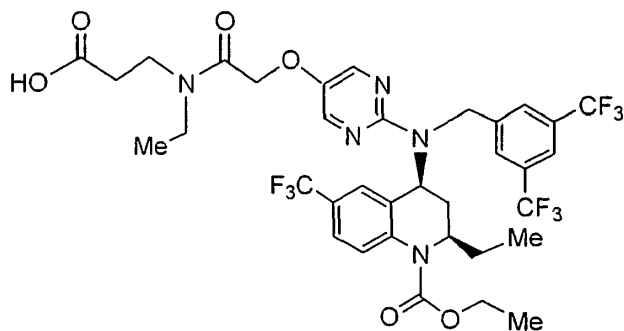
(3) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(2-bromoetoxi)pirimidin-2-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (298 mg) se disuelve en N,N-dimetilformamida (5 ml), y a esto se le añaden éster etílico de ácido piperidin-4-carboxílico (185 µl) y carbonato de potasio (166 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se agita a 60°C durante 2,5 horas. Se añaden a la mezcla una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo ⇒ 11:4) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-[2-(4-etoxicarbonilpiperidin-1-il)etoxi]pirimidin-2-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (245 mg). EM (m/z): 820 [M + H]⁺

Ejemplo 194

5 El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 177 (3) y el Ejemplo 178 para producir el compuesto del Ejemplo 194. EM (m/z): 790 [M-Na]⁻

Ejemplo 195

10 El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 177 (2)-(3) para producir el compuesto del Ejemplo 195. EM (m/z): 721 [M + H]⁺

Ejemplo 196

15 El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 187 (3) y el Ejemplo 177 (3) para producir el compuesto del Ejemplo 196. EM (m/z): 794 [M + H]⁺

Ejemplos 197-208

20 Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar a la del Ejemplo 177 (3) para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 28.

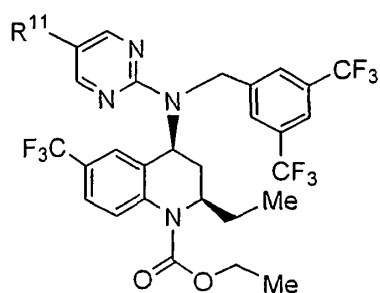
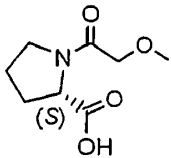
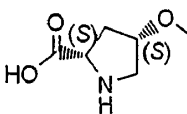
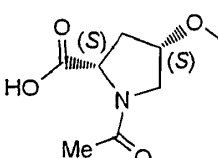


Tabla 28

Núm. de Ej.	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
197		EM (m/z): 695 [M + H] ⁺
198		EM (m/z): 737 [M + H] ⁺
199		EM (m/z): 751 [M + H] ⁺
200		EM (m/z): 765 [M + H] ⁺
201		EM (m/z): 771 [M + H] ⁺
202		EM (m/z): 771 (M + H) ⁺
203		EM (m/z): 752 [M + H] ⁺
204		EM (m/z): 766 [M + H] ⁺
205		EM (m/z): 806 [M + H] ⁺

Núm. de Ej.	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
206		EM (m/z): 792 [M + H] ⁺
207		EM (m/z): 750 [M + H] ⁺
208		EM (m/z): 792 [M + H] ⁺

Ejemplo 209

5 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-hidroxipirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (300 mg) se disuelve en tetrahydrofurano (3 ml), y a esto se le añaden terc-butóxido de potasio (53 mg) y β-propiolactona (30 μl) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, y a esto se le añade acetato de etilo y ácido clorhídrico 1N, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, y se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en una mezcla de tetrahydrofurano y metanol (5:1, 2 ml), y a esto se le añade una solución 2M de trimetilsilildiazometano en hexano (353 μl). Treinta minutos después, la solución de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 3:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(2-metoxicarboniletoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (27 mg). EM (m/z): 723 [M + H]⁺

Ejemplo 210

20 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-hidroxipirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (900 mg) se disuelve en tetrahydrofurano (9 ml), y a esto se le añaden terc-butóxido de potasio (158 mg) y β-propiolactona (89 μl) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, y a esto se le añaden acetato de etilo y ácido clorhídrico 1N, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 01:00 → 9:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(2-carboxietoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (178 mg). EM (m/z): 709 [M + H]⁺

Ejemplo 211

30 (1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-hidroxipirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (500 mg) se disuelve en N,N-dimetilformamida (5 ml), y a esto se le añaden 2-(2-cloroetoxi)etanol (830 μl), y carbonato de potasio (1,09 g), y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se agita a 60°C durante la noche. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y la mezcla se separa en agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 3:2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (710 mg) en forma de un producto bruto. EM (m/z): 725 [M + H]⁺

35 (2) El producto en bruto éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (706 mg) se disuelve en cloruro de metileno (10 ml), y a esto se le añade 1,1,1-tris(acetoxi)-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3-

(1H)-ona (826 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 3:2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(2-formilmetoxietoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (190 mg). EM (m/z): 723 [M + H]⁺

Ejemplo 212

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-[2-(2-oxoetoxi)-etoxi]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (160 mg) se disuelve en una mezcla de terc-butanol (3 ml) y agua (0,8 ml), y a esto se le añade dihidrato de dihidrogenofosfato de potasio (41,4 mg), clorito de sodio (85 mg), y 2-metil-2-butenol (103 µl), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añaden ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo enfriando con hielo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 01:00 → 9:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(2-carboximetoxietoxi)-pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (132 mg). EM (m/z): 739 [M + H]⁺

Ejemplo 213

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-hidroxipirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (500 mg) se disuelve en N,N-dimetilformamida (5 ml), y a esto se le añaden éster etílico de ácido 2-cloroetilcarbámico (402 mg) y carbonato de potasio (260 mg), y la mezcla se agita a 80°C durante la noche. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[5-(2-benciloxicarbonilaminoetoxi)pirimidin-2-il]-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (249 mg). EM (m/z): 814 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[5-(2-benciloxicarbonilaminoetoxi)pirimidin-2-il]-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (240 mg) se disuelve en metanol (5 ml), y a esto se le añade paladio-carbono al 10% (100 mg), y la mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La solución de reacción se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo = 7:3 → 2:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[5-(2-aminoetoxi)-pirimidin-2-il]-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (167 mg). EM (m/z): 680 [M + H]⁺

Ejemplo 214

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-hidroxipirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (975 mg) se disuelve en N,N-dimetilformaldehído (4,5 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 70 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agita durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añade 4-bromobutironitrilo (0,2 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo enfriando con hielo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 3:2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(3-cianopropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,1 g). EM (m/z): 704 [M + H]⁺

Ejemplo 215

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(3-cianopropoxi)-pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (300 mg), azida de sodio (462 mg), y cloruro de amonio (380 mg) se disuelven en N,N-dimetilformaldehído (1 ml), y la mezcla se agita a 120°C durante 27 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 01:00 → 9:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-[3-(tetrazol-5-il)propoxi]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (169 mg). EM (m/z): 747 [M + H]⁺

Ejemplo 216

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(3-cianopropoxi)-pirimidin-2-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (700 mg), hidrocloreto de hidroxilamina (140 mg) y carbonato de sodio (212 mg) se disuelven en etanol (3 ml), y la mezcla se calienta a reflujo durante 41 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 7:3 → 1:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-[3-(N-hidroxycarbamimidoil)propoxi]pirimidin-2-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (502 mg). EM (m/z): 737 [M + H]⁺

Ejemplo 217

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-[3-(N-hidroxycarbamimidoil)propoxi]pirimidin-2-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg), y 1,1'-carbonildiimidazol (66 mg) se disuelven en acetonitrilo (1,5 ml), y la mezcla se agita a 60°C durante 16,5 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y a continuación la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 7:3 → 1:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-[3-(5-oxo-4,5-dihidro[1,2,4]oxadiazol-3-il)propoxi]pirimidin-2-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (115 mg). EM (m/z): 763 [M + H]⁺

Ejemplo 218

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-[3-(N-hidroxycarbamimidoil)propoxi]pirimidin-2-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (240 mg) y piridina (106 µl) se disuelven en tetrahidrofurano (7,5 ml), y a esto se le añade gota a gota una solución de cloruro de tionilo (48 µl) en cloruro de metileno (3 ml), y la mezcla se agita durante 2 horas y 40 minutos. La solución de reacción se concentra a presión reducida, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:4 → 1:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-[3-(2-oxo-3H-[1,2,3,5]-oxotiazol-4-il)propoxi]pirimidin-2-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (181 mg). EM (m/z): 783 [M + H]⁺

Ejemplo 219

Se disuelve cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,38 ml) en cloruro de metileno (15 ml), y se hace pasar gas amoníaco por la mezcla durante 15 minutos. La solución de reacción se agita durante la noche, y el cloruro de amonio resultante se separa mediante filtración. El producto filtrado se concentra, y la 3-cloropropano-1-sulfonamida y el éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(5-hidroxipirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (500 mg), el yoduro de potasio (1,3 g), y el hidróxido de potasio (352 mg) resultantes se disuelven en dimetilsulfóxido (4 ml), y la mezcla se agita a 60°C durante 24 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 1:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(3-sulfamoilpropoxi)-pirimidin-2-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (22 mg). EM (m/z): 758 [M + H]⁺

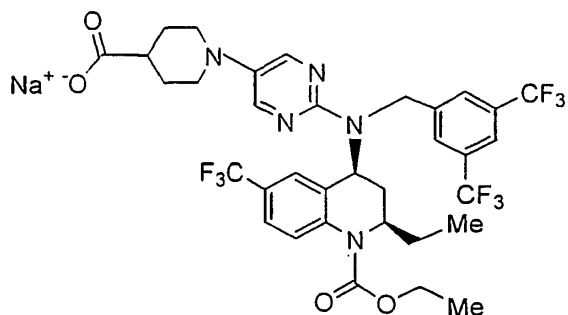
Ejemplo 220

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(5-hidroxipirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (300 mg) se disuelve en tetrahidrofurano (5 ml), y a esto se le añaden 4-(hidroximetil)ciclohexilacetato de etilo (141 mg) y trifenilfosfina (370 mg). A la mezcla se le añade gota a gota una solución de azodicarboxilato de dietilo en tolueno al 40% (600 µl) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añaden agua y acetato de etilo a la mezcla, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo = 19:1 → 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(4-etoxicarbonilmetilciclohexilmetoxi)pirimidin-2-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (275 mg). EM (m/z): 819 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-([3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(4-etoxicarbonil-metilciclohexilmetoxi)pirimidin-2-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (220 mg) se disuelve en etanol (5 ml), y a esto

se le añade gota a gota una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (1 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añaden ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 01:00 → 9:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(4-carboximetilciclohexilmetoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (181 mg). EM (m/z): 791 [M + H]⁺

Ejemplo 221



El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 178 para producir el compuesto del Ejemplo 221. EM (m/z): 746 [M-Na]⁻

Ejemplos 222-224

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar al Ejemplo 1 (3) para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 29.

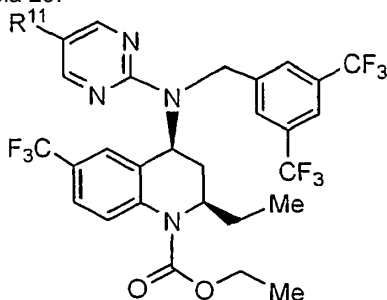
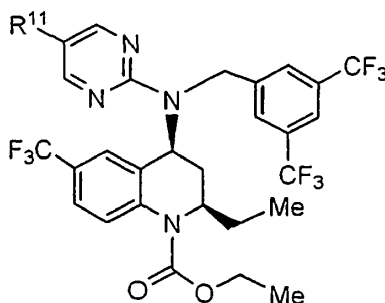


Tabla 29

Núm. de Ej.	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
222		EM (m/z): 790 [M + H] ⁺
223		EM (m/z): 790 [M + H] ⁺
224		EM (m/z): 792 [M + H] ⁺

Ejemplos 225-226

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar a la del Ejemplo 177 (3) para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 30.



5

Tabla 30

Núm. de Ej.	R ¹¹	Propiedades físicas, etc.
225		EM (m/z): 762 [M + H] ⁺
226		EM (m/z): 762 [M + H] ⁺

Ejemplo 227

10 El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[[etil-(2-terc-butoxicarboniletil)]amino]pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (70 mg) se disuelve en cloruro de hidrógeno 4N en acetato de etilo (0,5 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añaden una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, y la mezcla se
15 separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-[[etil-(2-carboxietil)]amino]pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (65 mg). EM (m/z): 736 [M + H]⁺

Ejemplo 228

20 (1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-yodopirimidin-2-il]-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,0 g), yoduro de cobre (13 mg), carbonato de potasio (370 mg), etileno glicol (0,15 ml), y 4-mercaptobutanol (0,14 ml) se disuelven en alcohol isopropílico (1,5 ml), y la
25 mezcla se agita a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante 15 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añade acetato de etilo. La materia insoluble se separa mediante filtración y el producto filtrado se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 7:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-(4-hidroxi-butilsulfanil)pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (705 mg). EM (m/z): 725 [M + H]⁺
30 (2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-(4-hidroxi-butil-sulfanil)pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (500 mg) se disuelve en cloroformo (2 ml), y a esto se le añade ácido m-cloroperbenzoico (75%, 636 mg) enfriando con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora, y a esto se le añaden una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo = 7:3 → 1:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-(4-hidroxi-butilsulfonil)pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (309 mg). EM (m/z): 757 [M + H]⁺
35 (3) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-5-(4-hidroxi-butil-sulfonil)pirimidin-2-il]amino-

40

2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (300 mg) y 1,1,1-tris(acetoxi)-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-ona (269 mg) se disuelven en cloruro de metileno (2 ml), y la mezcla se agita durante 2,5 horas. Se añaden agua y acetato de etilo a la mezcla, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:11:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(3-carboxi-propilsulfonil)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (103 mg). EM (m/z): 771 [M + H]⁺

Ejemplo 229

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (3 g), éster etílico de ácido 2-cloro-4-metiltiazol-5-carboxílico (5,85 g) y diisopropiletilamina (3,3 ml) se disuelven en 1,4-dioxano (25 ml), y la mezcla se agita a 130°C durante una semana. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 6:1 → 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(5-etoxicarbonil-4-metiltiazol-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,93 g). EM (m/z): 486 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(5-etoxicarbonil-4-metiltiazol-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,9 g) se disuelve en N,N-dimetilformamida (20 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 282 mg) enfriando con hielo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a esto se le añade bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo (1,56 ml) enfriando con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, y a esto se le añaden una solución acuosa saturada de ácido cítrico y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-etoxicarbonil-4-metiltiazol-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,62 g). EM (m/z): 712 [M + H]⁺

Ejemplo 230

El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-etoxicarbonil-4-metiltiazol-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (250 mg) y monohidrato de hidróxido de litio (147 mg) se disuelven en una mezcla de etanol (5 ml) y una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (703 µl), y la mezcla se agita a 70°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se acidula con ácido clorhídrico acuoso 2N. Con posterioridad, se añade a la mezcla acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 1:0 → 19:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-carboxi-4-metiltiazol-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (189 mg). EM (m/z): 684 [M + H]⁺

Ejemplo 231

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (10,0 g), 2,5-dibromopiridina (15 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (2,9 g), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (2,5 g) y terc-butóxido de sodio (6,1 g) se disuelve en tolueno (100 ml), y la mezcla se agita a 80°C durante 15 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con agua y salmuera saturada, y a esto se le añade gel de sílice NH, y la mezcla se filtra. El producto filtrado se concentra a presión reducida, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(5-bromopiridin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (3,56 g). EM (m/z): 472/174 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(5-bromopiridin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,4 g) se disuelve en N,N-dimetilformamida (15 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (40%, 335 mg) enfriando con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a esto se le añade bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo (1,1 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla se añadió agua y éter dietílico enfriando con hielo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con ácido clorhídrico 1N, agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:4 → 7:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-bromo-piridin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,72 g). EM (m/z): 698/700 [M + H]⁺

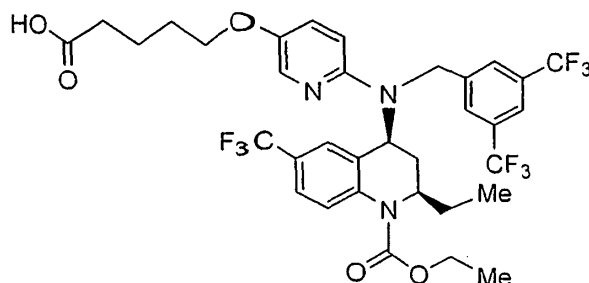
(3) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-bromopiridin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,72 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio (54

mg), acetato de potasio (725 mg) y bis(pinacolato)diboro (938 mg) se disuelven en dimetilsulfóxido desaireado (7 ml), y la mezcla se agita a 80°C durante una hora. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en tetrahidrofurano (7,5 ml), y a esto se le añade una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (2,8 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agita durante 3 horas. Se añaden a la mezcla una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y acetato de etilo enfriando con hielo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 3:2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-hidroxipiridin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (851 mg). EM (m/z): 636 [M + H]⁺

(4) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-hidroxipiridin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg) se disuelve en N,N-dimetilformamida (1,5 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (15 mg) enfriando con hielo. La mezcla se agita durante 15 minutos, y a esto se le añade éster etílico de ácido 4-bromobutírico (69 µl), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-(3-etoxicarbonilpropoxi)piridin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (132 mg). EM (m/z): 750 [M + H]⁺

(5) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-(3-etoxicarbonil-propoxi)piridin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (120 mg) se disuelve en etanol (0,8 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (0,24 ml), y la mezcla se agita durante 3 horas. A la solución de reacción se le añaden una solución de ácido clorhídrico 2 N (0,24 ml) y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo ⇒ 7:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-(3-carboxipropoxi)piridin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (105 mg). EM (m/z): 722 [M + H]⁺

Ejemplo 232



El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 231 (4)-(5) para producir el compuesto del Ejemplo 232. EM (m/z): 736 [M + H]⁺

Ejemplo 233

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (18 g) se disuelve en tetrahidrofurano (180 ml), y a esto se le añaden dicarbonato de di-terc-butilo (24,8 g) y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo = 8:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(5-bromopirimidin-2-il)-terc-butoxicarbonil]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (22,5 g). EM (m/z): 573/575 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(5-bromopirimidin-2-il)-terc-butoxicarbonil]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (22,5 g) se disuelve en 1,4-dioxano (110 ml), y a esto se le añaden yoduro de cobre (I) de (3 75 mg), yoduro de sodio (11,8 g) y N,N'-dimetiletano-1,2-diamina (0,42 ml), y la mezcla se calienta a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante

se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[terc-butoxicarbonil-(5-yodopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (21,6 g). EM (m/z): 621 [M + H]⁺

(3) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[terc-butoxicarbonil-(5-yodopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,0 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (35 mg), acetato de potasio (475 mg) y bis(pinacolato)diboro (615 mg) se disuelven en dimetilsulfóxido desaireado (8 ml), y la mezcla se agita a 80°C durante 18 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en tetrahidrofurano (8 ml), y a esto se le añade una cantidad en exceso de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% enfriando con hielo, y la mezcla se agita durante 6 horas. Se añaden a la mezcla una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y acetato de etilo enfriando con hielo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 1:0 → 19:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[t-butoxicarbonil-(5-hidroxipirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,7 g). EM (m/z): 511 [M + H]⁺

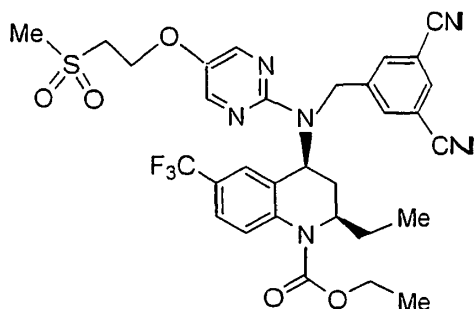
(4) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[terc-butoxicarbonil-(5-hidroxipirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (800 mg) se disuelve en N,N-dimetilformamida (5 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 72 mg) enfriando con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, y a esto se le añade 1-cloro-2-metilsulfaniletano (259 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añaden agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción enfriando con hielo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 3:7) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-{terc-butoxicarbonil-[5-(2-metilsulfaniletoksi)pirimidin-2-il]}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg). EM (m/z): 585 [M + H]⁺

(5) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-{terc-butoxicarbonil-[5-(2-metilsulfaniletoksi)pirimidin-2-il]}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg) se disuelve en cloruro de hidrógeno 4N en 1,4-dioxano (1,5 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 17,5 horas. A la solución de reacción se le añaden una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (3 ml) y éter dietílico, y la mezcla se separa. La capa orgánica se concentra a presión reducida, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 1:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-2-etil-4-[5-(2-metilsulfaniletoksi)pirimidin-2-il]amino-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (170 mg). EM (m/z): 485 [M + H]⁺

(6) El éster etílico de ácido (2R,4S)-2-etil-4-[5-(2-metilsulfaniletoksi)pirimidin-2-il]amino-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (160 mg) se disuelve en N,N-dimetilformamida (1,5 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 15 mg) enfriando con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a esto se le añade bromuro de 3,5-dibromobencilo (141 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 19 horas. A la mezcla se le añaden ácido clorhídrico 0,5 N y éter dietílico enfriando con hielo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 7:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3,5-dibromobencil)-5-(2-metilsulfaniletoksi)pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (110 mg). EM (m/z): 733 [M + H]⁺

(7) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3,5-dibromobencil)-5-(2-metilsulfaniletoksi)pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (100 mg) se disuelve en N,N-dimetilformamida (2 ml), y a esto se le añaden cianuro de zinc (35,3 mg) y una cantidad catalítica de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, y la mezcla se agita a 110°C durante 17,5 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y el agua y éter dietílico se añadió al mismo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:4 → 7:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-bromo-5-cianobencil)-5-(2-metilsulfaniletoksi)pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (28 mg, EM (m/z): 678/680 [M + H]⁺), y éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3,5-dicianobencil)-5-(2-metilsulfaniletoksi)pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (50 mg, EM (m/z): 625 [M + H]⁺).

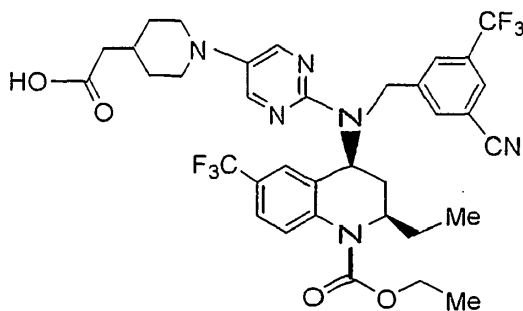
(8) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-bromo-5-cianobencil)-5-(2-metilsulfaniletoksi)pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (25 mg) se disuelve en cloroformo (0,5 ml), y a esto se le añade ácido m-cloroperbenzoico (75%, 17 mg), y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 35 minutos. Se añaden a la mezcla una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se concentra a presión reducida, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 7:3 → 1:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-bromo-5-cianobencil)-5-(2-metilsulfoniletoksi)pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (29 mg). EM (m/z): 710/712 [M + H]⁺

Ejemplo 234

- 5 El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 233 (8) para producir el compuesto del Ejemplo 234. EM (m/z): 657 [M + H]⁺

Ejemplo 235

- 10 (1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,0 g) se disuelve en N,N-dimetilformamida (10 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 89 mg) enfriando con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, y a esto se le
 15 añade bromuro de 3-ciano-5-trifluorometilbencilo (669 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añaden a la mezcla agua y éter dietílico, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo
 20 resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(5-bromopirimidin-2-il)-(3-ciano-5-trifluorometilbencil)]-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,08 g). EM (m/z): 656/658 [M + H]⁺
 25 (2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(5-bromopirimidin-2-il)-(3-ciano-5-trifluorometilbencil)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (250 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (35 mg), 2-(di-
 30 terc-butilfosfino)difenilo (45 mg), terc-butóxido de sodio (55 mg), y éster etílico de ácido piperidin-4-carboxílico (88 µl) se disuelven en tolueno (2 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La solución de reacción se agita a 80°C durante 15 horas. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato
 35 de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y agua, salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:
 40 acetato de etilo = 4:1 → 3:2) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[5-(4-etoxicarbonilpiperidin-1-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (126,8 mg). EM (m/z): 733 [M + H]⁺
 (3) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[5-(4-etoxicarbonilpiperidin-1-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (120 mg) se disuelve en etanol (4 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1 ml), y la mezcla se agita a temperatura
 ambiente durante 3 horas. A la mezcla se le añaden ácido clorhídrico 2N (1 ml) y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se concentra a presión reducida, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 7:3 → 1:1) y mediante LC/MS (CAPCEL PAK MG II (Shiseido Co., Ltd.), agua: metanol = 60:40 → metanol, 40 ml/min) para producir éster etílico de ácido
 (2R,4S)-4-[(5-(4-carboxipiperidin-1-il)pirimidin-2-il)-(3-ciano-5-trifluorometilbencil)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (18,6 mg). EM (m/z): 719 [M + H]⁺

Ejemplo 236

El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 235 (2)-(3) para producir el compuesto del Ejemplo 236. EM (m/z): 719 [M + H]⁺

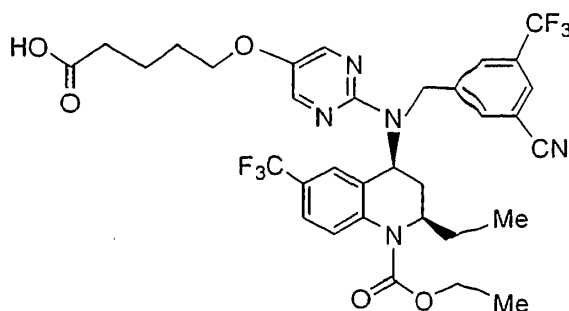
Ejemplo 237

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(5-bromopirimidin-2-il)-(3-ciano-5-trifluorometilbencil)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (10 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (395 mg), acetato de potasio (5,3 g) y bis(pinacolato)-diboro (6,8 g) se disuelven en dimetilsulfóxido desaireado (50 ml), y la mezcla se agita a 80°C durante 30 minutos. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en tetrahidrofurano (50 ml), y a esto se le añade una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (9 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agita durante 16 horas. Se añaden a la mezcla una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y acetato de etilo enfriando con hielo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 7:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (7,7 g). EM (m/z): 594 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-(5-hidroxipirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (500 mg) se disuelve en N,N-dimetilformamida (2,5 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 119 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añade éster etílico de ácido 4-bromobutírico (185 µl), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 17 horas. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo enfriando con hielo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con ácido clorhídrico 1N, agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 7:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (380 mg). EM (m/z): 708 [M + H]⁺

(3) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[5-(3-etoxicarbonil-propoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (370 mg) se disuelve en una mezcla de etanol (1,5 ml) y tetrahidrofurano (1 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (0,79 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 hora. A la solución de reacción se le añade ácido clorhídrico 2N (0,8 ml), y la mezcla se concentra a presión reducida. Al residuo resultante se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:4 → 7:3), y LC / MS (CAPCEL PAK MG II (Shiseido Co. Ltd.), agua: metanol = 50:50 → metanol, 40 ml/min) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[5-(3-carboxipropoxi)pirimidin-2-il]-(3-ciano-5-trifluorometilbencil)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (167 mg). EM (m/z): 680 [M + H]⁺

Ejemplo 238



El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 237 (2)-(3) para producir el compuesto del Ejemplo 238. EM (m/z): 694 [M + H]⁺

Ejemplo 239

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil-(5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (330 mg) se disuelve en dimetilsulfóxido (2,5 ml), y a esto se le añaden [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (11 mg), acetato de potasio (147 mg) y bis(pinacolato)diboro (190 mg), y la mezcla se agita a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante una hora. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden salmuera saturada y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La

capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en tetrahidrofurano (3 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (0,3 ml), y a esto se le añade gota a gota adicionalmente una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (3 ml) enfriando con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora, y a esto se le añade una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio enfriando con hielo. A continuación, se añaden a la mezcla una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 3:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-hidroxipirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (144 mg). EM (m/z): 599 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-hidroxipirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (141 mg) se disuelve en N,N-dimetilformamida (1,5 ml), y a esto se le añade carbonato de potasio (65 mg) y éster etílico de ácido 4-bromobutírico (44 µl). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añaden salmuera saturada y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 3:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (141 mg). EM (m/z): 713 [M + H]⁺

(3) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-(3-etoxicarbonil-propoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (137 mg) se disuelve en 1,4-dioxano (1 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (1 ml), y la mezcla se agita a 40°C durante una hora. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se acidula con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. Posteriormente, se añade a la mezcla acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 19:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-(3-carboxi-propoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (123 mg). EM (m/z): 685 [M + H]⁺

30 **Ejemplo 240**

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-bromopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,28 g) se disuelve en tetrahidrofurano (7 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (63%, 107 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a 0°C en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añade éter clorometil metílico (0,40 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se añaden a la mezcla una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-bromopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-metoximetoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,95 g). EM (m/z): 693/691 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-bromopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-metoximetoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,93 g) se disuelve en dimetilsulfóxido (8 ml), y la mezcla se desairea. A la mezcla se le añaden [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaladio (61 mg), acetato de potasio (822 mg) y bis(pinacolato)diboro (1,06 g), y la mezcla se agita a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante 45 minutos. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden salmuera saturada y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en tetrahidrofurano (24 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (14 ml), y se añade gota a gota adicionalmente una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (10 ml) enfriando con hielo. La mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos, y a esto se le añade una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio enfriando con hielo, y se añaden a esto adicionalmente una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo ⇒ 43:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-hidroxipirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-metoximetoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,49 g). EM (m/z): 629 [M + H]⁺

(3) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-hidroxipirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-metoximetoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,49 mg) se disuelve en N,N-dimetilformamida (7 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 109 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la solución de reacción se le añade éster etílico de ácido 4-bromobutírico (0,52 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo-hexano 4:01 = enfriando con hielo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante

se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 7:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-metoximetoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,29 g). EM (m/z): 743 [M + H]⁺

(4) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-metoximetoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,29 g) se disuelve en tetrahidrofurano (5,2 ml), y a esto se le añade ácido clorhídrico 6N (0,58 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a 50°C durante 2,5 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 7:3-cloroformo: metanol = 9:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (614 mg, EM (m/z): 699 [M + H]⁺) y éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(3-carboxipropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (550 mg, EM (m/z): 671 [M + H]⁺).

(5) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (610 mg), y piridina (424 µl) se disuelven en cloruro de metileno (4 ml), y a esto se le añade gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (354 µl) enfriando con hielo. La solución de reacción se agita durante 3,5 horas, y a esto se le añaden una solución acuosa saturada de ácido cítrico y éter dietílico, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:4 → 7:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometanosulfonilo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (555 mg). EM (m/z): 831 [M + H]⁺

(6) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometanosulfonilo-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (220 mg), dimetilamina (una solución 2N tetrahidrofurano, 0,16 ml), acetato de paladio (0,6 mg), 2-(di-terc-butilfosfina)difenilo (3,3 mg) y terc-butóxido de sodio (36 mg) se disuelven en tolueno (0,52 ml), y la mezcla se agita a 80°C durante 21 horas en atmósfera de nitrógeno en un recipiente sellado. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:4 → 7:3) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-6-dimetilamino-2-etil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (53 mg). EM (m/z): 726 [M + H]⁺

(7) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-6-dimetilamino-2-etil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (48 mg) se disuelve en etanol (0,3 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (0,1 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añade una solución acuosa saturada de ácido cítrico y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 1:1) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(3-carboxipropoxi)pirimidin-2-il]]amino-6-dimetilamino-2-etil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (29 mg). EM (m/z): 698 [M + H]⁺

Ejemplo 241

(1) La (2R*,4S)-4-benciloxicarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (112,8 g) se disuelve en metanol (1000 ml) y a esto se le añade paladio-carbono al 10% (5,64 g), y la mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante la noche. El paladio carbono se elimina mediante filtración, y el producto filtrado se concentra a presión reducida. Al residuo resultante se le añade n-hexano, y los cristales precipitados se recogen mediante filtración y se lavan para producir (2R*,4S)-(4-amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (70,3 g). EM (m/z): 245 [M + H]⁺

(2) La (2R*,4S)-(4-amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (70 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (68,2 g) se disuelven en tetrahidrofurano (500 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentra a presión reducida, y a esto se le añade n-hexano. Los cristales precipitados se recogen mediante filtración para producir (2R*,4S)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (90,7 g). EM (m/z): 345 [M + H]⁺

(3) La (2R*,4S)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (90,58 g) y trietilamina (44 ml) se disuelven en cloruro de metileno (900 ml), y a esto se le añade trifosgeno (31,2 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo resultante y alcohol bencílico (54,4 ml) se disuelven en tetrahidrofurano (900 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (20,2 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 3 horas. Se añaden agua y acetato de etilo a la mezcla, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se cristaliza de éter isopropílico para producir éster bencílico de ácido (2R*,4S)-4-terc-

butoxicarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (104,7 g). EM (m/z): 496 [M + H₂O]⁺

(4) El éster bencílico de ácido (2R*,4S)-4-terc-butoxicarbonilamino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (104,5 g) se disuelve en cloroformo (500 ml), y a esto se le añade ácido clorhídrico 4N en acetato de etilo (500 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentra a presión reducida, y al residuo resultante se le añade éter isopropílico, y los cristales precipitados se recogen mediante filtración y se lavan para producir hidrocloreuro del éster bencílico de ácido (2R*,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (88,0 g). EM (m/z): 379 [M-HCl]⁺

(5) El hidrocloreuro del éster bencílico de ácido (2R*,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (12 g) se disuelve en una mezcla de una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante, y 5-bromo-2-cloropirimidina (16,8 g) y diisopropiletilamina (15 ml) se disuelven en 1,4-dioxano (100 ml), y la mezcla se agita a 130°C durante 24 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1) para producir éster bencílico de ácido (2R*,4S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (9,39 g). EM (m/z): 535/537 [M + H]⁺

(6) El éster bencílico de ácido (2R*,4S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (5 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1,71 g), terc-butóxido de sodio (1,35 g), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (2,22 g), y morfolina (1,22 ml) se disuelven en tolueno (50 ml), y la mezcla se agita a 50°C en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 2:1 → 1:1), y a continuación mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo = 2:1 → 1:1) para producir éster bencílico de ácido (2R*,4S)-2-etil-4-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]amino-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,58 g). EM (m/z): 542 [M + H]⁺

(7) El éster bencílico de ácido (2R*,4S)-2-etil-4-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]amino-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,57 g) se disuelve en N,N-dimetilformamida (20 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 257 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se le añade bromuro de 3,5-dibromobencilo (2,64 g) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 6:1) para producir éster bencílico de ácido (2R*,4S)-4-[(3,5-dibromobencil)-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,41 g). EM (m/z): 788/780 [M + H]⁺

(8) El éster bencílico de ácido (2R*,4S)-4-[(3,5-dibromobencil)-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,38 g), una cantidad catalítica de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y cianuro de zinc (779 mg) se disuelven en N,N-dimetilformamida (40 ml), y la mezcla se agita a 110°C en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 2:1) para producir éster bencílico de ácido (2R*,4S)-4-[(3,5-dicianobencil)-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,66 g). EM (m/z): 682 [M + H]⁺

Ejemplo 242

(1) El éster bencílico de ácido (2R*,4S)-4-[(3,5-dicianobencil)-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,6 g) se disuelve en una mezcla de metanol (10 ml) y tetrahidrofurano (10 ml), y a esto se le añade una cantidad catalítica de paladio-carbono al 10%, y la mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante una hora. El catalizador se separa mediante filtración, y el producto filtrado se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 → 1:1) para producir (2R*,4S)-4-[(3,5-dicianobencil)-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (1,07 g). EM (m/z): 548 [M + H]⁺

(2) La (2R*,4S)-4-[(3,5-dicianobencil)-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (150 mg) y trietilamina (76 µl) se disuelven en diclorometano (1,5 ml), y a esto se le añade trifosgeno (33 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El etilenglicol y residuo resultante (1 ml) se

disuelven en tetrahidrofurano (2,5 ml), y a esto se le añaden trietilamina (400 µl) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:2 → 1:4) para producir éster 2-hidroxietílico de ácido (2R*,4S*)-4-((3,5-dicianobencil)-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (156 mg). EM (m/z): 636 [M + H]⁺

Ejemplo 243

La (2R*,4S*)-4-((3,5-dicianobencil)-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il])amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (200 mg) e isocianato de 2-bromoetilo (200 µl) se disuelven en tolueno (2 ml), y la mezcla se agita a 90°C durante 8 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en N,N-dimetilformamida (2 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 100 mg) enfriando con hielo. La mezcla se agita a 90°C durante 30 minutos. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:4 → 0:1) para producir (2R*,4S*)-4-((3,5-dicianobencil)-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il])amino-1-(4,5-dihidrooxazol-2-il)-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (97 mg). EM (m/z): 617 [M + H]⁺

Ejemplo 244

(1) Se disuelven 4-aminobenzotri fluoruro (100 g) y benzotriazol (74 g) en tolueno (1200 ml), y a esto se le añade gota a gota propionaldehído (49,3 ml) enfriando con hielo, y la solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade heptano (600 ml), y la mezcla se agita adicionalmente durante 30 minutos. Los precipitados se recogen mediante filtración y se lavan con heptano para producir {[1-(benzotriazol-1-il)propil]-(4-trifluorometilfenil)}amina (140,9 g).

(2) La {[1-(benzotriazol-1-il)propil]-(4-trifluorometilfenil)}amina (140 g), éster 1-feniletílico de ácido (S)-vinilcarbámico (83,5 g) y ácido p-toluenosulfónico (1,66 g) se disuelven en tolueno (1500 ml), y la mezcla se agita a 80°C durante 3 horas. A la mezcla se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se recristaliza en éter isopropílico para producir (2R,4S)-4-((S)-1-feniletoxicarbonilamino)-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (36,4 g). EM (m/z): 393 [M + H]⁺

(3) La (2R,4S)-4-((S)-1-feniletoxicarbonilamino)-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2,25 g) se disuelve en una mezcla de metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), y a esto se le añade paladio-carbono al 10% (200 mg). La mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 4 horas. El paladio-carbono se elimina mediante filtración, y el producto filtrado se concentra a presión reducida para producir (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. EM (m/z): 245 [M + H]⁺. El compuesto resultante se disuelve en tetrahidrofurano (15 ml), y a esto se le añade dicarbonato de di-terc-butilo (1,25 g), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 7:3) para producir (2,0 g). EM (m/z): 345 [M + H]⁺

(4) La (2R,4S)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2,0 g) y trietilamina (972 µl) se disuelven en cloruro de metileno (20 ml), y a esto se le añade trifosgeno (690 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se añaden a la mezcla acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo y alcohol bencílico (1,2 ml) se disuelven en tetrahidrofurano (30 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (446 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden agua y acetato de etilo a la mezcla, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en cloroformo (10 ml), y a esto se le añade un cloruro de hidrógeno 4N en acetato de etilo (10 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. A la solución de reacción se le añaden acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida para producir éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,73 g). EM (m/z): 379: [M + H]⁺

(5) El éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,73 g) y 5-bromo-2-cloropirimidina (2,21 g) se disuelven en 1,4-dioxano (20 ml), y a esto se le añade N,N-diisopropiletilamina (1,99 ml), y la mezcla se calienta a reflujo durante la noche. A la solución de reacción se le añaden salmuera saturada y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera

saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 3:1) para producir éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,02 g). EM (m/z): 535/537 [M + H]⁺

(6) El éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,0 g) se disuelven en N,N-dimetilformamida (15 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (177 mg) enfriando con hielo. La mezcla se agita a la misma temperatura durante 20 minutos, y a esto se le añade bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo (1,03 ml), y la mezcla se agita a la misma temperatura durante una hora. A la solución de reacción se le añade acetato de etilo y agua, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 3:1) para producir éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-bromopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,19 g). EM (m/z): 761/763 [M + H]⁺

(7) El éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-bromopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,15 g), éster etílico de ácido isonipecótico (634 µl), terc-butóxido de sodio (407 mg) y 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (337 mg) se disuelven en tolueno (20 ml), y esto se le añade tris(dibencilidenacetona)dipaladio (258 mg), y la mezcla se separa. La mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. A la solución de reacción se le añade acetato de etilo y agua, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 4:1) para producir éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(4-etoxicarbonilpiperidin-1-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,30 g). EM (m/z): 838 [M + H]⁺

(8) El éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(4-etoxicarbonilpiperidin-1-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,28 g) se disuelve en etanol (15 ml), y a esto se le añade paladio-carbono al 10% (200 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 1,5 horas. El paladio-carbono se elimina mediante filtración, y el producto filtrado obtenido se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5) para producir (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(4-etoxicarbonilpiperidin-1-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1,02 g). EM (m/z): 704 [M + H]⁺

(9) La (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(4-etoxicarbonilpiperidin-1-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (250 mg) y trietilamina (60 µl) se disuelven en cloruro de metileno (3 ml), y a esto se le añade trifosgeno (42 mg) enfriando con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a esto se le añade acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante tetrahidrofurano (1 ml), y a esto se le añaden un 2-fluoroetanol (0,5 ml), trietilamina (0,5 ml) y 4-dimetilaminopiridina (10 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 4:1) para producir éster 2-fluoroetilico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(4-etoxicarbonilpiperidin-1-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (215 g). EM (m/z): 794 [M + H]⁺

Ejemplos 245-247

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar a la del Ejemplo 244 (9) para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 31.

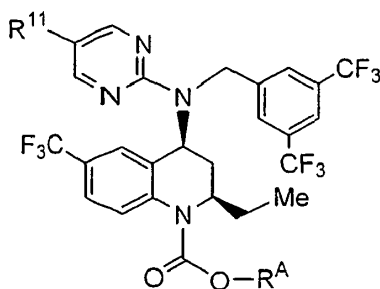


Tabla 31

Núm. de Ej.	R ¹¹	R ^A	Propiedades físicas, etc.
245			EM (m/z): 812 [M + H] ⁺
246			EM (m/z): 830 [M + H] ⁺
247			EM (m/z): 792 [M + H] ⁺

Ejemplo 248

5 (1) El éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-bromopirimidin-2-il))-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (4,87 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (140 mg), acetato de potasio (1,88 g), y bis(pinacolato)diboro (3,25 g) se disuelve en dimetilsulfóxido (45 ml), y la mezcla se agita a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante una hora. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en tetrahydrofurano (50 ml), y a esto se le añade gota a gota una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (10 ml) enfriando con hielo. Una hora después, se añade una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio a la mezcla de reacción enfriando con hielo, y la cantidad en exceso de peróxido de hidrógeno se consume. Se añaden agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 4:1) para producir éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-hidroxipirimidin-2-il))-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,73 g). EM (m/z): 699 [M + H]⁺

10 (2) El éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-hidroxipirimidin-2-il))-amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,71 g) y éster etílico de ácido 4-bromobutírico (617 μl) se disuelven en N,N-dimetilformamida (10 ml), y a esto se le añade carbonato de potasio (644 mg), y la mezcla se agita a 45°C durante la noche. Se añaden acetato de etilo y salmuera saturada a la mezcla, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 4:1) para producir éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- [5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,78 g). EM (m/z): 813 [M + H]⁺

15 (3) El éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- [5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,77 g) se disuelve en etanol (30 ml), y a esto se le añade paladio-carbono al 10% (500 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. El paladio-carbono se elimina mediante filtración, y el producto filtrado obtenido se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 4:1) para producir (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- [5-(3-etoxicarbonilpropoxi)-pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2,23 g). EM (m/z): 679 [M + H]⁺

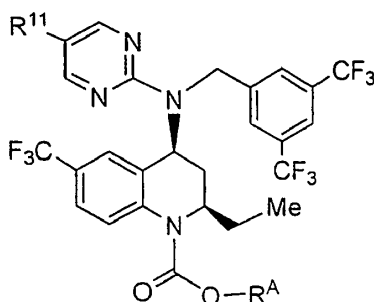
20 (4) La (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- [5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (319 mg) y trietilamina (79 μl) se disuelven en cloruro de metileno (2 ml), y a esto se le añade trifosgeno (56 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añaden a la mezcla acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca

sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en tetrahidrofurano (1 ml), y a esto se le añaden 2-fluoroetanol (0,5 ml), trietilamina (0,5 ml) y 4-dimetilaminopiridina (10 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añaden agua y acetato de etilo a la mezcla, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 4:1) para producir éster 2-fluoroetílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (173 mg). EM (m/z): 769 [M + H]⁺

5

10 **Ejemplos 249-253**

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar a la del Ejemplo 248 (4) para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 32.



15

Tabla 32

Núm. de Ej.	R ¹¹	R ^A	Propiedades físicas, etc.
249			EM (m/z): 805 [M + H] ⁺
250			EM (m/z): 779 [M + H] ⁺
251			EM (m/z): 793 [M + H] ⁺
252			EM (m/z): 765 [M + H] ⁺
253			EM (m/z): 781 [M + H] ⁺

Ejemplos 254-261

20 Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar a la del Ejemplo 177 (3) para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 33.

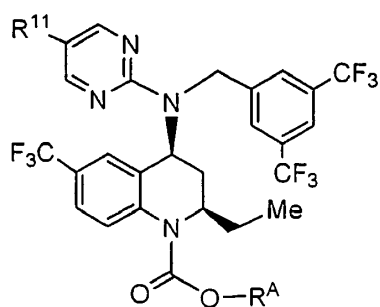
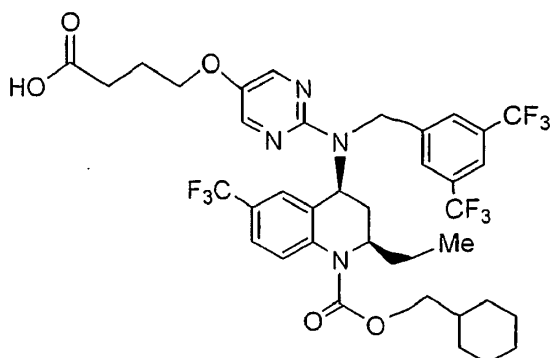


Tabla 33

Núm. de Ej.	R ¹¹	R ^A	Propiedades físicas, etc.
254			EM (m/z): 766 [M + H] ⁺
255			EM (m/z): 784 [M + H] ⁺
256			EM (m/z): 802 [M + H] ⁺
257			EM (m/z): 741 [M + H] ⁺
258			EM (m/z): 777 [M + H] ⁺
259			EM (m/z): 751 [M + H] ⁺
260			EM (m/z): 765 [M + H] ⁺
261			EM (m/z): 737 [M + H] ⁺

Ejemplo 262

5 El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 248 (4) y el Ejemplo 177 (3) para producir el compuesto del Ejemplo 262. EM (m/z): 791 [M + H]⁺

Ejemplo 263

10 El éster 2-hidroxietílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(4-etoxicarbonilpiperidin-1-il)]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (215 mg) se disuelve en tetrahidrofurano (2 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (2 ml), y la mezcla se agita a 50°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añade acetato de etilo y ácido clorhídrico 1N, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) para producir éster 2-hidroxietílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(4-carboxipiperidin-1-il)]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (47 mg, EM (m/z): 764 [M + H]⁺) y (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(4-carboxipiperidin-1-il)]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (90 mg, EM (m/z): 676 [M + H]⁺).

Ejemplo 264

25 El éster 3-hidroxipropílico de ácido ((2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(3-etoxicarbonilpropoxi)]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (165 mg) se disuelve en etanol (2 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (317 µl), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añaden a la mezcla acetato de etilo y ácido clorhídrico 1N, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en capa delgada columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:1) para producir ácido éster 3-hidroxipropílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(3-carboxipropoxi)]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (37 mg, EM (m/z): 753 [M + H]⁺) Y éster 3-acetoxipropílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(3-carboxipropoxi)]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (116 mg, EM (m/z): 795 [M + H]⁺).

Ejemplo 265

35 (1) El éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-(5-bromopirimidin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (7,9 g) se disuelve en N,N-dimetilformamida (35 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (737 mg) enfriando con hielo. La mezcla se agita a la misma temperatura durante 20 minutos, y a esto se le añade 3-bromometil-5-cianobenzotrifluoruro (5,85 g), y la mezcla se agita a la misma temperatura durante una hora. A la solución de reacción se le añaden acetato de etilo y salmuera saturada, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 3:1) para producir éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-[(5-bromopirimidin-2-il)-(3-ciano-5-trifluorometilbencil)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (4,84 g). EM (m/z): 718/720 [M + H]⁺

45 (2) El éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-[(5-bromopirimidin-2-il)-(3-ciano-5-trifluorometilbencil)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (4,82 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (147 mg), y acetato de potasio (1,98 g) y bis(pinacolato)diboro (2,56 g) se disuelven en dimetilsulfóxido (30 ml), y la mezcla se agita a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante una hora. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden acetato de etilo y salmuera saturada, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión

- reducida. El residuo resultante se disuelve en tetrahidrofurano (80 ml), y a esto se le añade gota a gota una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (50 ml) enfriando con hielo. Una hora después, se añade a la mezcla una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio enfriando con hielo, y se consume una cantidad en exceso de peróxido de hidrógeno. Se añaden a la mezcla acetato de etilo y agua, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:4 → 7:3) para producir éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-(5-hidroxipirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,47 g). EM (m/z): 656 [M + H]₊
- (3) El éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-(5-hidroxipirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,46 g) y éster etílico de ácido 4-bromobutírico (597 µl) se disuelven en N,N-dimetilformamida (20 ml), y a esto se le añade carbonato de potasio (622 mg), y la mezcla se agita a 50°C durante 5 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden acetato de etilo y agua, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 3:2) para producir éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,29 g). EM (m/z): 770 [M + H]₊
- (4) El éster bencílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,28 g) se disuelve en etanol (25 ml), y a esto se le añade paladio-carbono al 10% (500 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante una hora. El paladio-carbono se elimina mediante filtración, y el producto filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 3:1) para producir (2R,4S)-4-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (1,77 g). EM (m/z): 636 [M + H]₊
- (5) La (2R,4S)-4-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (500 mg) y trietilamina (132 µl) se disuelven en cloruro de metileno (5 ml), y a esto se le añade trifosgeno (93 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se añaden a la mezcla acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en tetrahidrofurano (5 ml), y a esto se le añade 2,2,2-trifluoroetanol (0,5 ml) y trietilamina (0,5 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 95:5 → 7:3) para producir éster 2,2,2-trifluoroetílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (457 mg). EM (m/z): 762 [M + H]₊ -
- (6) El éster 2,2,2-trifluoroetílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-ciano-5-trifluorometilbencil)-[5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (436 mg) se disuelve en etanol (2 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (859 µl), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. Se añaden a la mezcla acetato de etilo y una solución acuosa saturada de ácido cítrico, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 3:2) y LC / MS (CAPCEL PAK MG II (Shiseido Co. Ltd.), agua:metanol = 60:40 → metanol, 40 ml/min) para producir ácido éster 2,2,2-trifluoroetílico de ácido (2R,4S)-4-[[5-(3-carboxipropoxi)pirimidin-2-il]-(3-ciano-5-trifluorometilbencil)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (82 mg, EM (m/z): 734 [M + H]₊) y éster 2,2,2-trifluoroetílico de ácido (2R,4S)-4-[(3-carbo-5-trifluorometilbencil)-[5-(3-etoxicarbonilpropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (70 mg, EM (m/z): 781 [M + H]₊).

Ejemplo 266

- (1) El éster bencílico de ácido (2R*,4S*)-4-(5-bromopirimidin-2-il)amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (13 g) se disuelve en N,N-dimetilformamida (100 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 1,2 g) enfriando con hielo y posteriormente bromuro de 3,5-bis(trifluorometil)bencilo (6,68 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 17,5 horas. Se añaden a la mezcla agua y éter dietílico, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1) para producir éster bencílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (20,6 g). EM (m/z): 761/763 [M + H]₊
- (2) El éster bencílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-(5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-

trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (18,3 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (439,5 mg), 2-(di-
 terc-butilfosfina) de difenilo (572,3 mg), terc-butóxido de sodio (3,46 g), y morfolina (3,14 ml) se disuelven en
 tolueno (120 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se
 5 agita a 80°C durante una hora. A la solución de reacción se le añade gel de sílice NH, y la mezcla se filtra. Al
 filtrado se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y éter dietílico, y la mezcla se
 separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a
 presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:
 acetato de etilo = 9:1 → 6:1) para producir éster benílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-
 (morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (11,2 g). EM (m/z):
 10 768 [M⁺H]⁺

(3) El éster benílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-
 etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (11,2 g) se disuelve en una mezcla de tetrahidrofurano
 (90 ml) y metanol (30 ml), y a esto se le añade paladio-carbono al 10% (5 g), y la mezcla se agita en atmósfera
 15 de hidrógeno durante 21 horas. El catalizador se separa mediante filtración, y el producto filtrado se concentra a
 presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (cloroformo) y la
 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 7:3) para producir (2R*,4S*)-4-[[3,5-
 bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (8,9
 g). EM (m/z): 634 [M + H]⁺

(4) La (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-
 20 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (300 mg) se disuelve en cloruro de metileno (2,5 ml) y a esto se le añaden trietilamina
 (197 µl) y trifosgeno (147 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y 40 minutos. La
 solución de reacción se concentra, y el residuo se disuelve en tetrahidrofurano (2,5 ml), y a esto se le añaden
 trietilamina (0,6 ml), una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina, y pentano-1,5-diol (0,6 ml), y la mezcla
 se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de
 25 etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión
 reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato
 de etilo = 9:1 → 1:1) para producir éster 5-hidroxipentílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-
 (morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (261 mg). EM (m/z):
 30 764 [M + H]⁺

Ejemplo 267

(1) La (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-
 35 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (500 mg) se disuelve en cloruro de metileno (3 ml), y a esto se le añaden trietilamina
 (212 µl) y trifosgeno (150 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de
 reacción se concentra a presión reducida, y a esto se le añade una solución acuosa saturada de
 hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera
 saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se
 40 disuelve en tetrahidrofurano (5 ml), y a esto se le añade 4-hidroximetil-1-terc-butoxicarbonilpiperidina (204 mg) e
 hidruro de sodio (30 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla se le añaden
 salmuera saturada y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se seca sobre sulfato de
 magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía
 en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1) para producir éster (1-terc-
 45 butoxicarbonilpiperidin-4-il)metílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-
 2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (282 mg). EM (m/z): 875 [M + H]⁺

(2) El éster (1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-il)metílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-
 (morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (282 mg) se disuelve
 en acetato de etilo (3 ml), y a esto se le añade un cloruro de hidrógeno 4N en acetato de etilo (1 ml), y la mezcla
 se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añade una solución acuosa saturada de
 50 hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera
 saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica
 mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 9:17:3) para producir éster
 piperidin-4-ilmetílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-
 55 etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (38 mg). EM (m/z): 775 [M + H]⁺

Ejemplo 268

(1) El éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-bromopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-
 60 metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (13,7 g) se disuelve en cloruro de metileno (100 ml), y la mezcla se
 enfría a -70°C, y a esto se le añade gota a gota tribromuro de boro (solución 1 M en cloruro de metileno, 41,4
 ml) en atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se calienta gradualmente a la temperatura ambiente con
 agitación durante un período de 1,5 horas. La mezcla se agita adicionalmente a temperatura ambiente durante
 21 horas. A la solución de reacción se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio
 y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato

de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 19:1 → 1:1) para producir éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (3,1 g). EM (m/z): 647/649 [M + H]⁺

5 (2) El éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (3,1 g), imidazol (0,98 g) y cloruro de terc-butildimetilsililo se disuelven en N,N-dimetilformaldehído (25 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15,5 horas. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 4:1) para producir éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-bromo-pirimidin-2-il)]amino-6-

10 (terc-butildimetilsilaniloxi)-2-etil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (3,88 g). EM (m/z): 761/763 [M + H]⁺
(3) El éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-bromopirimidin-2-il)]amino-6- (terc-butildimetilsilaniloxi)-2-etil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (3,85 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (111 mg), acetato de potasio (1,5 g) y bis(pinacolato)diboro (1,9 g) se disuelven en dimetilsulfóxido desaireado (50 ml), y la mezcla se agita a 80°C durante 30 minutos. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en tetrahidrofurano (15 ml), y a esto se le añade una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (3,4 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agita durante una hora y 45 minutos. Se añaden a la mezcla una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y acetato de etilo enfriando con hielo, y la mezcla se separa, la capa orgánica se lava con agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 1:1) para producir éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-hidroxipirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-

20 quinolin-1-carboxílico (2,0 g). EM (m/z): 585 [M + H]⁺
(4) El éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-hidroxipirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-hidroxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,0 g) se disuelve en N,N-dimetilformamida (10 ml), y a esto se le añade hidruro de sodio (62,7%, 144 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añade éster etílico de ácido 4-bromobutírico (502 µl), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo enfriando con hielo, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 1:1) para producir éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-(3-etoxicarbonilpropoxi)-pirimidin-2-il)]amino-6- (3-etoxicarbonilpropoxi)-2-etil-3,4-

25 dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (300 mg) se disuelve en etanol (1,75 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (0,55 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla se le añade ácido clorhídrico 2N (0,55 ml) y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 01:00 → 9:1) para producir éster etílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-(3-carboxipropoxi)-pirimidin-2-il)]amino-6- (3-carboxipropoxi)-2-etil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (207 mg). EM (m/z): 757 [M + H]⁺

30
35
40
45

Ejemplo 269

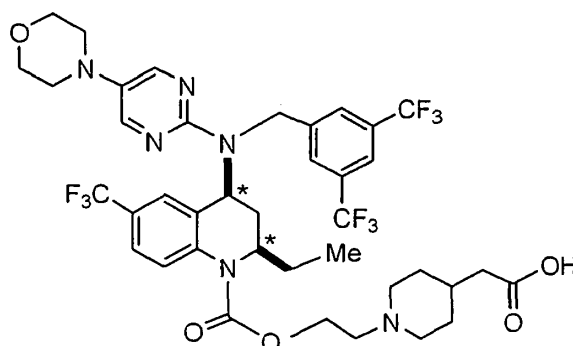
(1) La (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-(morfolin-4-il)]pirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1,0 g) y trietilamina (424 µl) se disuelven en cloruro de metileno (6,5 ml), y a esto se le añade trifosgeno (300 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentra a presión reducida, y al residuo se le añaden una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante y 2-bromoetanol (1 ml) se disuelven en tetrahidrofurano (10 ml), y a esto se le añaden trietilamina (460 µl) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción se le añaden salmuera saturada y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 7:3) para producir éster 2-bromoetílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-(morfolin-4-il)]pirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,51 g) en forma de un producto bruto. EM (m/z): 784/786 [M + H]⁺

60 (2) El éster 2-bromoetílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-(morfolin-4-il)]pirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico bruto (750 mg) se disuelve en N,N-dimetilformamida (5 ml), y a esto se le añade éster etílico de ácido piperidin-4-carboxílico (442 µl) y carbonato

de potasio (400 mg), y es la mezcla agitó a 60°C durante la noche. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 7:3 → 1:1) para producir éster 2-(4-etoxicarbonilpiperidin-1-il)etilíco de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (439 mg). EM (m/z): 861 [M + H]⁺

(3) El éster 2-(4-etoxicarbonilpiperidin-1-il)etilíco de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (439 mg) se disuelve en etanol (8 ml), y a esto se le añade gota a gota una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (4 ml), y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se le añaden ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 01:00 → 9:1) para producir éster 2-(4-carboxipiperidin-1-il)etilíco de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (307 mg). EM (m/z): 833 [M + H]⁺

Ejemplo 270



Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar a la del Ejemplo 269 para producir el compuesto del Ejemplo 270. EM (m/z): 847 [M + H]⁺

Ejemplo 271

(1) El éster 5-hidroxipentílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg) se disuelve en diclorometano (1,5 ml), y a esto se le añade [1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-ona] (124 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se concentra a presión reducida, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 3:2) para producir éster 4-formilbutílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (104 mg). EM (m/z): 762 [M + H]⁺

(2) El éster 4-formilbutílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (100 mg) se disuelve en una mezcla de terc-butanol:agua (4:1, 1,5 ml), y a esto se le añaden 2-metil-2-buteno (77 µl), dihidrogenofosfato de sodio dihidratado (28 mg) y clorito de sodio (47 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante 1,5 horas. A la solución de reacción se le añaden ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 01:00 19:1) para producir éster 4-carboxibutílico de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (43,1 mg). EM (m/z): 778 [M + H]⁺

Ejemplo 272

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-bromopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (3 g) se disuelve en tetrahidrofurano:etanol (1:1, 30 ml), y a esto se le añade hidróxido de sodio (858 mg), y la mezcla se agita a 80°C durante 9 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añade ácido clorhídrico 1N (22 ml), y la mezcla se concentra a presión reducida. Al residuo resultante se le añaden agua y éter dietílico, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión

reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 3:1) y cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 3:1) para producir (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1,79 g). EM (m/z): 626/628 [M + H]⁺

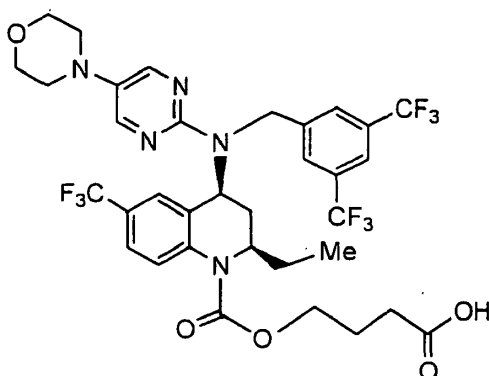
(2) La (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina (800 mg) se disuelve en diclorometano (6 ml), y a esto se le añaden trietilamina (444 µl) y trifosgeno (303 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se concentra a presión reducida, y la materia insoluble se separa mediante filtración con éter dietílico. El producto filtrado se concentra a presión reducida, y el residuo resultante se disuelve en tetrahidrofurano (6 ml), y a la mezcla se añaden hidruro de sodio al 60% (92 mg) y 1,5-pentanodiol (400 mg) enfriando con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con ácido clorhídrico 1N y agua, salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 3:2) para producir éster 5-hidroxipentílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (643,6 mg). EM (m/z): 757/759 [M + H]⁺

(3) El éster 5-hidroxipentílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (640 mg) se disuelve en acetona (5 ml), y a esto se le añade reactivo de Jones 1,94 M (1,38 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agita durante 1,5 horas. A la solución de reacción se le añaden hidrogenosulfato de sodio y agua enfriando con hielo, y la mezcla se concentra a presión reducida. Al residuo resultante se le añaden ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 → 1:1) para producir éster 4-carboxibutílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (517,2 mg). EM (m/z): 771/773 [M + H]⁺

(4) El éster 4-carboxibutílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (510 mg) se disuelve en tetrahidrofurano:metanol (5:1, 6 ml), y a esto se le añade una solución 2M de trimetilsilildiazometano en hexano (0,86 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agita durante una hora y 40 minutos. La solución de reacción se concentra a presión reducida, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 4:1) para producir éster 4-metoxicarbonilbutílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (466 mg). EM (m/z): 785/787 [M + H]⁺

(5) El éster 4-metoxicarbonilbutílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]- (5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (460 mg) se disuelve en tolueno (3,5 ml), y a esto se le añaden tris(dibencilidenacetona)dipaladio (54 mg), 2-(di-terc-butilfosfina)bifenilo (36 mg), terc-butóxido de sodio (112 mg) y morfolina (102 µl), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con una solución acuosa saturada de ácido cítrico y agua, salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 01:00 9:1) para producir éster 4-carboxibutílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (72,5 mg). EM (m/z): 778 [M + H]⁺

Ejemplo 273



El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 272 para producir el compuesto del Ejemplo 273. EM (m/z): 764 [M + H]⁺

Ejemplo 274

(1) El éster 6-metoxicarbonilhexílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (574 mg), que se obtiene mediante tratamiento de los correspondientes compuestos de partida de una manera similar a la del Ejemplo 272 (1)-(4), se disuelve en tolueno (4,5 ml), y a esto se le añaden tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (65 mg), 2-(di-terc-butil-fosfino)bifenilo (84 mg), morfolina (123 µl), y terc-butóxido de sodio (136 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se neutraliza con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, y a esto se le añade salmuera saturada, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 2: 1 → cloroformo: metanol = 100:1 → 19:1) para producir éster 6-metoxicarbonilhexílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (119 mg). EM (m/z): 820 [M + H]⁺

(2) El éster 6-metoxicarbonilhexílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (116 mg) se disuelve en una mezcla de tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (1 ml), y la mezcla se añade una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio (1 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se acidula con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, y a esto se le añade salmuera saturada, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 3:2) para producir éster 6-carboxihexílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (85 mg). EM (m/z): 806 [M + H]⁺

Ejemplo 275

(1) El éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (3,01 g) se disuelve en cloroformo (20 ml), y a esto se le añade yoduro de trimetilsililo (5 g), y la mezcla se agita en atmósfera de nitrógeno a 55°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano:acetato de etilo = 9:1) para producir (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2,22 g). EM (m/z): 626/628 [M + H]⁺

(2) La (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (500 mg) se disuelve en diclorometano (4 ml), y a esto se le añaden trietilamina (556 µl) y trifosgeno (380 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentra a presión reducida, y se le añadió éter dietílico, y la materia insoluble se separa mediante filtración. El producto filtrado se concentra a presión reducida, y el residuo resultante se disuelve en tetrahidrofurano (4 ml), y a esto se le añade éster etílico de ácido 6-hidroxihexanónico (156 µl) y trietilamina (167 µl), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se le añade hidruro de sodio al 60% (38 mg) enfriando con hielo, y la mezcla se agita durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con un ácido clorhídrico 1N y agua, salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) para producir éster metoxicarbonilpentílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (380 mg). EM (m/z): 813/815 [M + H]⁺

(3) El éster 5-etoxicarbonilpentílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (370 mg) se disuelve en tolueno (2,5 ml), y a esto se le añaden tris(dibencilidenacetona)dipaladio (42 mg), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (27 mg), terc-butóxido de sodio (87 mg) y morfolina (79 µl), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se agita a 80°C durante una hora y 45 minutos. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con ácido clorhídrico 1N y agua, salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1) para producir éster 5-etoxicarbonilpentílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (90,3 mg, EM (m/z): 820 [M + H]⁺) y éster 5-carboxipentílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (67,7 mg, EM (m/z): 792 [M + H]⁺).

(4) El éster 5-etoxicarbonilpentílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (90 mg) se disuelve en etanol (1 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (0,16 ml), y la mezcla se agita a temperatura

ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añaden ácido clorhídrico 1N (0,32 ml) y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 1:1) para producir 5-éster carboxipentílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (53 mg). EM (m/z): 792 [M + H]⁺

Ejemplo 276

- (1) La (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-bromopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (1 g) se disuelve en tolueno (3,5 ml), y a esto se le añaden tris(dibencilidenacetona)dipaladio (137 mg), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (95 mg), terc-butóxido de sodio (460mg) y morfolina (0,28 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 17 horas. A la solución de reacción se añaden una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 7:3) para producir (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (780,3 mg). EM (m/z): 634 [M + H]⁺
- (2) La (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (300 mg) se disuelve en diclorometano (2 ml), y a esto se le añaden trietilamina (310 µl) y trifosgeno (208 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentra a presión reducida, y se añade éter dietílico, y la materia insoluble se separa mediante filtración. El producto filtrado se concentra a presión reducida, y el residuo resultante se disuelve en tetrahydrofurano (2 ml), y se añaden hidruro de sodio al 60% (36 mg) y éster terc-butílico de ácido 3-hidroxi propiónico (131 µl) enfriando con hielo. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 3:2) para producir éster 2-terc-butoxicarbonilético de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (207 mg). EM (m/z): 806 [M + H]⁺
- (3) A éster 2-terc-butoxicarbonilético de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg) se le añade un cloruro de hidrógeno 4N en 1,4-dioxano (2 ml), y la mezcla se agita durante 2 horas. La solución de reacción se concentra y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 01:00 → 19:1) para producir éster 2-carboxietílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (176,3 mg). EM (m/z): 750 [M + H]⁺

Ejemplo 277

- (1) La (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (250 mg) se disuelve en cloruro de metileno (3 ml), y a esto se le añade trietilamina (111 µl), y se añade adicionalmente trifosgeno (316 mg) enfriando con hielo. En atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agita a la misma temperatura durante una hora, y la mezcla de reacción se concentra a presión reducida. Se añade éter al residuo, y la materia insoluble precipitada se separa mediante filtración. El producto filtrado se concentra a presión reducida, y al residuo resultante se le añaden tetrahydrofurano (4 ml), glicolato de metilo (62 µl) e hidruro de sodio (62,7%, 30 mg), y la mezcla se agita en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutraliza con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, y a esto se le añade salmuera saturada, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1) para producir éster metoxycarbonilmetílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (166 mg). EM (m/z): 750 [M + H]⁺
- (2) El éster metoxycarbonilmetílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (163 mg) se disuelve en una mezcla de tetrahydrofurano (2 ml) y metanol (2 ml), y a esto se le añade una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (1 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se acidula con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, y a esto se le añade salmuera saturada, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 01:00 19:1) para producir éster carboxietílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (125 mg). EM (m/z): 736 [M + H]⁺

Ejemplos 278-282

Los correspondientes compuestos de partida se tratan de una manera similar a 277 Ejemplo para producir los compuestos que se enumeran en la Tabla 34.

5

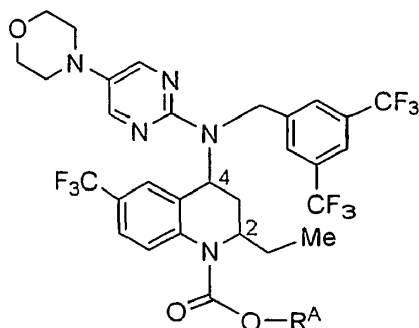


Tabla 34

Núm. de Ej.	Configuración	R ^A	Propiedades de Física, etc.
278	(2R*,4S)		EM (m/z): 804 [M + H] ⁺
279	(2R*,4S)		EM (m/z): 832 [M + H] ⁺
280	(2R*,4S)		EM (m/z): 812 [M + H] ⁺
281	(2R,4S)		EM (m/z): 778 [M + H] ⁺
282	(2R,4S)		EM (m/z): 786 [M + H] ⁺

Ejemplo 283

10 A éster [(2S,4R)-(1-terc-butoxicarbonil-2-metoxicarbonil)pirrolidin-4-ílico] de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil) bencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (230 mg), que se prepara mediante tratamiento de los correspondientes compuestos de partida de una manera similar al Ejemplo 15 277 (1), se le añade cloruro de hidrógeno 4N en 1,4-dioxano (1,5 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora y 40 minutos. La solución de reacción se concentra a presión reducida, y el producto bruto resultante (223 mg) se disuelve en metanol (3 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (0,4 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A la solución de reacción se le añade ácido clorhídrico 1N (0,14 ml), y la mezcla se concentra a presión reducida. Al residuo resultante se le añade éter dietílico, y la materia insoluble se separa mediante filtración. El producto filtrado se concentra a presión reducida, y al residuo resultante se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se concentra a presión reducida, y al residuo se añaden hexano y éter dietílico, y la mezcla se disuelve con calentamiento. La 20

mezcla se enfría a temperatura ambiente, y el producto en polvo resultante se secó a presión reducida para producir éster [(2S, 4R)-2-carboxipirrolidin-4-ílico] de ácido (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (116 mg). EM (m/z): 791 [M + H]⁺

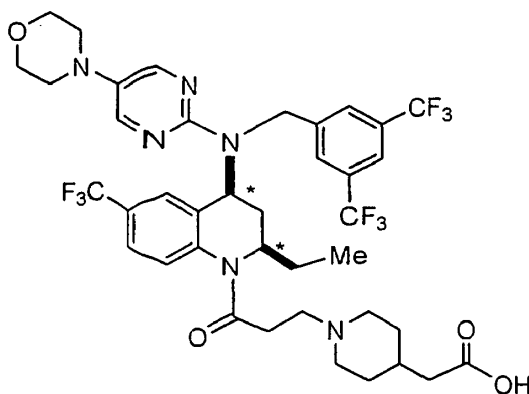
Ejemplo 284

(1) La (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina (2,0 g) se disuelve en tetrahidrofurano (30 ml), y a esto se le añaden cloruro de acrililo (770 µl) y trietilamina (1,4 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo 3:2) para producir (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-1-acrililo-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina (1,52 g). EM (m/z): 688 [M + H]⁺

(2) La (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-1-acrililo-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina (500 mg) se disuelve en tetrahidrofurano (5 ml), y a esto se le añade éster etílico de ácido piperidin-4-carboxílico (1,1 ml), y la mezcla se agita a 45°C durante 3 días. A la solución de reacción se le añaden una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 3:2) para producir (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-1-[2-(4-etoxicarbonilpiperidin-1-il)etil]carbonil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina (539 mg). EM (m/z): 845 [M + H]⁺

(3) La (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-1-[2-(4-etoxicarbonilpiperidin-1-il)etil]carbonil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina (150 mg) se disuelve en etanol (4 ml), y a esto se le añade gota a gota una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (2 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se le añade ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 49:1 → 17:3) para producir (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-1-[2-(4-carboxipiperidin-1-il)etil]carbonil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina (128 mg). EM (m/z): 817 [M + H]⁺

Ejemplo 285



El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 284 para producir el compuesto del Ejemplo 285. EM (m/z): 831 [M + H]⁺

Ejemplo 286

(1) La (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (670 mg) se disuelve en diclorometano (5 ml), y a esto se le añaden piridina (342 µl) y éster metílico de ácido 4-clorocarbonilbutírico (440 µl), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 1:1) para producir (460,3 mg). EM (m/z): 762 [M + H]⁺

(2) La (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)-pirimidin-2-il]]amino-2-etil-1-(3-metoxicarbonilpropil)carbonil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina (100 mg) se disuelve en una mezcla de tetrahidrofurano:metanol (1:1, 2 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (0,2 ml), y la mezcla se agita durante 7,5 horas. A la solución de reacción se le añade ácido clorhídrico 2N (0,2 ml), y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 01:00→ 9:1) para producir (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-1-(3-carboxipropil)carbonil-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina (92,6 mg). EM (m/z): 748 [M + H]⁺

Ejemplo 287

(1) La (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-1-(3-metoxicarbonilpropil)carbonil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina (450 mg) se disuelve en tetrahidrofurano (6 ml), y a esto se le añade una solución 1M de complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (2,95 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añade éter dietílico acuoso, y la mezcla se agita durante 30 minutos. Se añaden a la mezcla acetato de etilo y agua, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 1:1) para producir (90,0 mg). EM (m/z): 747 [M + H]⁺

(2) La (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(morfolin-4-il)-pirimidin-2-il]]amino-2-etil-1-(4-metoxicarbonilbutil)-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina (85 mg) se disuelve en una mezcla de tetrahidrofurano: metanol (1:1, 2 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (0,16 ml), y la mezcla se agita durante 4,5 horas. A la solución de reacción se le añade ácido clorhídrico 2N (0,16 ml), y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 01:00→ 19:1) para producir (2R*,4S*)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)-bencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-1-(4-carboxibutil)-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina (82 mg). EM (m/z): 732 [MH]⁻

Ejemplo 288

(1) La (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-bromopirimidin-2-il]]-amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1 g) se disuelve en tolueno (5 ml), y a esto se le añaden tris(dibencilidenacetona)dipaladio (147 mg), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (95 mg), terc-butóxido de sodio (307 mg) y una solución 2N de dimetilamina en tetrahidrofurano (1,6 ml), y la mezcla se agita en un recipiente sellado a temperatura ambiente durante una hora. A la solución de reacción se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 7:3) para producir (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-dimetilaminopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (500 mg). EM (m/z): 592 [M + H]⁺

(2) La (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-dimetilaminopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (470 mg) se trata de una manera similar a la del Ejemplo 276 (2)-(3) para producir éster 2-carboxietílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-dimetilaminopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (195,5 mg). EM (m/z): 708 [M + H]⁺

Ejemplo 289

(1) La (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-bromopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (7,00 g) se disuelve en cloruro de metileno (80 ml), y a esto se le añade trietilamina (4,2 ml), y se añade adicionalmente trifosgeno (2,99 g) enfriando con hielo. En atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agita a la misma temperatura durante 1,5 horas, y se concentra a presión reducida, y se añade éter. La materia insoluble precipitada se separa mediante filtración y el producto filtrado se concentra a presión reducida. Al residuo resultante se le añaden tetrahidrofurano (80 ml), 3-hidroxiopropionato de terc-butilo (2,64 ml) e hidruro sodio (62,7%, 680 mg), y la mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se neutraliza con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, y a esto se le añade salmuera saturada. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y la capa orgánica se lava dos veces con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 10:1) para producir éster 2-terc-butoxicarboniletílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)-bencil]-[5-bromopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (6,10 g). EM (m/z): 801/799 [M + H]⁺

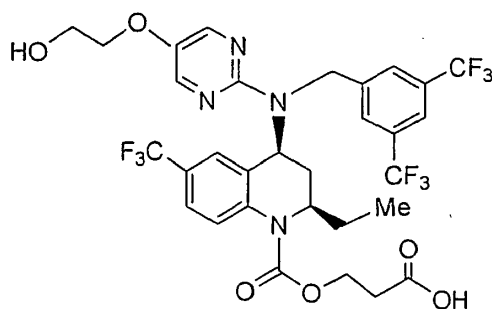
(2) El éster 2-terc-butoxicarboniletílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-bromopirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (5,00 g) se disuelve en dimetilsulfóxido (20 ml), y la mezcla se desairea. A la mezcla se le añaden dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (177 mg), acetato de potasio (1,84 g) y bis(pinacolato)diboro (2,38 g), y la mezcla se agita a 80°C en atmósfera de

nitrógeno durante una hora. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden salmuera saturada y acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en tetrahidrofurano (30 ml), y a esto se le añade gota a gota una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (10 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a la misma temperatura durante una hora. A la mezcla de reacción se le añade una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio enfriando con hielo, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 3:1) para producir éster 2-terc-butoxicarboniletilico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-hidroxipirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (2,94 g). EM (m/z): 737 [M + H]⁺

(3) El éster 2-terc-butoxicarboniletilico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-hidroxipirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (300 mg) se disuelve en una mezcla de tetrahidrofurano (2,5 ml) y N,N-dimetilformamida (1 ml), y a esto se le añaden 4-bromobutironitrilo (244 µl) y carbonato de potasio (281 mg), y la mezcla se agita a 60°C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añade salmuera saturada, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en capa fina de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 3:1) para producir éster 2-terc-butoxicarboniletilico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-(3-cianopropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (107 mg). EM (m/z): 804 [M + H]⁺

(4) El éster 2-terc-butoxicarboniletilico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-(3-cianopropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (103 mg) se disuelve en cloruro de metileno (1 ml), y a esto se le añade ácido clorhídrico 4N en 1,4-dioxano (1 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y a esto se le añade una pequeña cantidad de una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y la mezcla se neutraliza. A continuación, la mezcla se hace débilmente ácida con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, y se extrae con acetato de etilo, y la capa orgánica se lava dos veces con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 19:1) para producir éster 2-carboxietilico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-(3-cianopropoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (71 mg). EM (m/z): 748 [M + H]⁺

Ejemplo 290



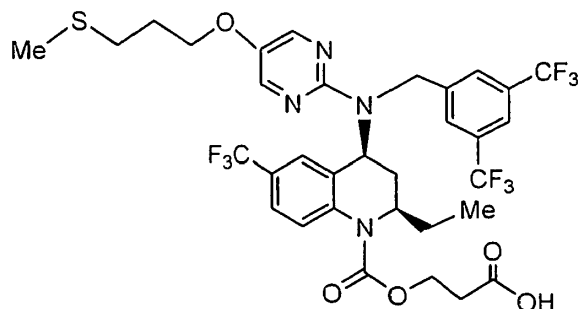
El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 289 para producir el compuesto del Ejemplo 290. EM (m/z): 725 [M + H]⁺

Ejemplo 291

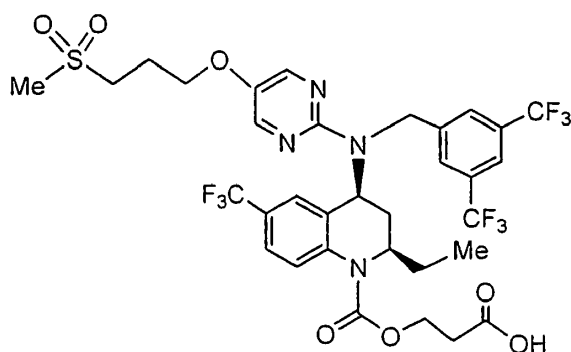
(1) El éster 2-terc-butoxicarboniletilico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-hidroxipirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinoline-1-carboxílico (220 mg) se disuelve en tetrahidrofurano (1,5 ml), y a esto se le añaden 2-metoxietanol (35 µl) y trifetilfosfina (118 mg), y se añade adicionalmente gota a gota una solución de azodicarboxilato de dietilo en tolueno al 40% (195 µl) enfriando con agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora, y la mezcla de reacción se le añade salmuera saturada, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 17:03 → 4:1) para producir éster 2-terc-butoxicarboniletilico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (193 mg). EM (m/z): 795 [M + H]⁺

(2) Al éster 2-terc-butoxicarboniletilico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-5-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (190 mg) se le añade ácido clorhídrico 4N en 1,4-dioxano (2 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de

reacción se concentra a presión reducida, y a esto se le añade salmuera saturada, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava dos veces con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 19:1) para producir 2-éster carboxietílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (168 mg). EM (m/z): 739 [M + H]⁺

Ejemplo 292

El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 291 para producir el compuesto del Ejemplo 292. EM (m/z): 769 [M + H]⁺

Ejemplo 293

El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar al Ejemplo 50 para producir el compuesto del Ejemplo 293. EM (m/z): 801 [M + H]⁺

Ejemplo 294

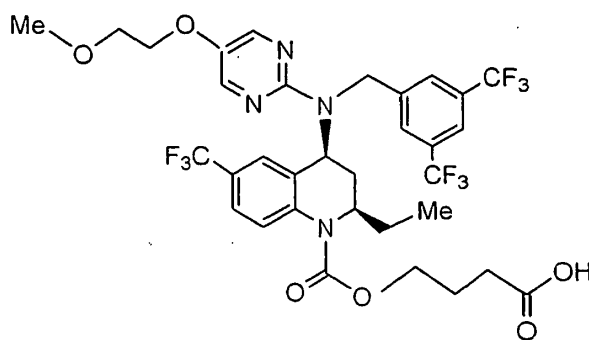
(1) El éster 4-metoxicarbonilbutílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,08 g) se disuelve en dimetilsulfóxido (4 ml), y a esto se le añaden [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio, complejo con diclorometano (1:1, 30 mg), acetato de potasio (403 mg), y bis(pinacolato)diboro (522 mg), y la mezcla se agita a 8°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y éter dietílico, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en tetrahidrofurano (4 ml), y a esto se le añade una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (1,0 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 7,5 horas. A la solución de reacción se le añade una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio enfriando con hielo, y luego añadió éter dietílico, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 3:2) para producir 4-éster metoxicarbonilbutílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-hidroxipirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (1,06 mg). EM (m/z): 723 [M + H]⁺

(2) El éster 4-metoxicarbonilbutílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-hidroxipirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (200 mg) se disuelve en tetrahidrofurano (3 ml), y a esto se le añaden una solución al azodicarboxilato de dietilo en tolueno al 40% (255 ml), trifenilfosfina (147 mg), y 2-metoxietanol (44 µl), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución

de reacción se le añaden una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 63:37) para producir éster 4-metoxicarbonilbutílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-

quinolin-1-carboxílico (171,4 mg). EM (m/z): 781 [M + H]⁺
 (3) El éster 4-metoxicarbonilbutílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (163 mg) se disuelve en tetrahidrofurano:metanol (1:1, 4 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (0,315 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15,5 horas. A la solución de reacción se le añade ácido clorhídrico 1N (0,63 ml), y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 4:024:1) y adicionalmente mediante cromatografía en columna de penetración en gel (JAIGEL-1H y JAIGEL-2H, fabricado por Japan Analytical Industry Co., Ltd.; 4 ml/min., cloroformo) para producir éster 4-carboxibutílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (36,5 mg). EM (m/z): 767 [M + H]⁺

Ejemplo 295



El compuesto de partida correspondiente se trata de una manera similar a la del Ejemplo 294 para producir el compuesto del Ejemplo 295. EM (m/z): 753 [M + H]⁺

Ejemplo 296

(1) El éster 5-etoxicarbonilpentílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(5-bromopirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (400 mg) se disuelve en dimetilsulfóxido (1,5 ml), y a esto se le añaden [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio, complejo con diclorometano (1:1, 11 mg), acetato de potasio (145 mg), y bis(pinacolato)diboro (187 mg), y la mezcla se agita a 80°C durante 2 horas y 20 minutos. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añaden agua y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se disuelve en tetrahidrofurano (1,5 ml), y a esto se le añade una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30% (0,56 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se añade una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio enfriando con hielo, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 7:3) para producir éster 5-metoxicarbonilpentílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(5-hidroxipirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (319 mg). EM (m/z): 751 [M + H]⁺

(2) El éster 5-etoxicarbonilpentílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(5-hidroxipirimidin-2-il)]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (310 mg) se disuelve en N,N-dimetilformamida (4 ml), y a esto se le añaden carbonato de potasio (340 mg) y 2-bromoetanol (160 µl), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 23,5 horas. A la solución de reacción se le añaden una solución acuosa saturada de ácido cítrico y acetato de etilo, hexano, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 3:2) para producir éster 5-etoxicarbonilpentílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (146 mg). EM (m/z): 795 [M + H]⁺

(3) El éster 5-etoxicarbonilpentílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-[5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-

2-*il*}}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (130 mg) se disuelve en etanol (1,6 ml), y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio (0,25 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se le añade ácido clorhídrico 2N, y la capa orgánica se lava con agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: metanol = 01:00→ 19:1) para producir éster 5-carboxipentílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-2-*il*]}amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (119 mg). EM (m/z): 767 [M + H]⁺

Ejemplo de Referencia 1

A una solución de azida de sodio (19,2 g) en agua (75 ml) se le añade gota a gota enfriando con hielo una solución de cloruro de acrililo (20 ml) en tolueno (75 ml), y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 3 hora. A esto se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada y se seca sobre sulfato de magnesio. La solución en tolueno resultante se añade gota a gota a una mezcla de alcohol (S)-1-feniletílico (38,6 ml), piridina (9,9 ml) e hidroquinona (1,49 g) que se calienta a 85°C, y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 2 horas. Se deja que la mezcla se enfríe a temperatura ambiente, y a esto se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 8:1) para producir éster (S)-1-feniletílico de ácido vinilcarbámico (28,9 g). EM (m/z): 191 [M]⁺

Ejemplo de Referencia 2

(1) A una solución de p-anisidina (50 g) y benzotriazol (48,4 g) en tolueno (700 ml) se le añade gota a gota una solución de propionaldehído (32,2 ml) en tolueno (40 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añade heptano (700 ml), y la mezcla se agita adicionalmente durante una hora. Los precipitados se recogen mediante filtración, se lava con heptano para producir {{{1-benzotriazol-1-*il*}}propil}-(4-metoxifenil)}amina (105,8 g).

(2) La {{{1-benzotriazol-1-*il*}}propil}-(4-metoxifenil)}amina (45,8 g), el éster (S)-1-feniletílico de ácido vinilcarbámico (31 g) y ácido p-toluenosulfónico (616 mg) se disuelven en tolueno (500 ml), y la mezcla se agita a 80°C durante 4 horas. A la mezcla se le añade una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 6:1→ 3:1) para producir una mezcla (46,4 g) de (2R,4S)-2-etil-6-metoxi-4-((S)-1-feniletotoxicarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina y (2S,4R)-2-etil-6-metoxi-4-((S)-1-feniletotoxicarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. EM (m/z): 355 [M + H]⁺

(3) Una mezcla (45,1 g) de (2R,4S)-2-etil-6-metoxi-4-((S)-1-feniletotoxicarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina y (2S, 4R)-2-etil-6-metoxi-4-((S)-1-feniletotoxicarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina se recrystaliza en éter isopropílico (150 ml) para producir (2R,4S)-(2-etil-6-metoxi-4-((S)-1-feniletotoxicarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (9,56 g). EM (m/z): 355 [M + H]⁺

(4) La (2R,4S)-(2-etil-6-metoxi-4-((S)-1-feniletotoxicarbonilamino)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (7,5 g) y piridina (8,56 ml) se disuelven en cloruro de metileno (75 ml), y a esto se le añade gota a gota una solución de clorocarbonato de etilo (10,1 ml) en cloruro de metileno (20 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se lava con una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio, ácido clorhídrico 1N, y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano: acetato de etilo = 90:10 → 60:40) para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-2-etil-6-metoxi-4-((S)-1-feniletotoxicarbonilamino)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (7,61 g). EM (m/z): 444 [M + NH₄]⁺

(5) A una solución de éster etílico de ácido (2R,4S)-2-etil-6-metoxi-4-((S)-1-feniletotoxicarbonilamino)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (9,32 g) en etanol (100 ml) se añade paladio-carbono al 10%, y la mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. El catalizador se separa mediante filtración, y el producto filtrado se concentra a presión reducida para producir éster etílico de ácido (2R,4S)-4-amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (6,09 g). EM (m/z): 279 [M + H]⁺

Ejemplo de Referencia 3

(1) La 3,4-etilendioxianilina (17,68 g) y benzotriazol (13,93 g) se disuelven en tolueno (200 ml), y a esto se le añade gota a gota propionaldehído (9,2 ml) enfriando con hielo. La solución de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se le añade heptano (200 ml), y la mezcla se agita adicionalmente durante una hora. Los precipitados se recogen mediante filtración y se lavan con heptano para producir {{{1-benzotriazol-1-*il*}}propil}-(3,4-etilenedioxifenil)}amina (35,48 g).

(2) La {{{1-benzotriazol-1-*il*}}propil}-(3,4-etilenedioxifenil)}amina (30,00 g), éster bencílico de ácido vinilcarbámico (17,13 g) y ácido p-toluenosulfónico (184 mg) se disuelven en tolueno (310 ml), y la mezcla se agita a 70°C

durante 3 horas. A la mezcla se le añaden una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con agua y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo: acetona = 20:1) para producir (2R*,4S)-4-benciloxicarbonilamino-2-etil-6,7-etilendioxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (5,63 g). EM (m/z): 369 [M + H]⁺

(3) La ((2R*,4S)-4-benciloxicarbonilamino-2-etil-6,7-etilendioxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (5,62 g) y piridina (6,2 ml) se disuelven en cloruro de metileno (45 ml), y a esto se le añade gota a gota una solución de clorocarbonato de etilo (7,3 ml) en cloruro de metileno (15 ml) enfriando con hielo, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añade una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (83 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se separa y la capa orgánica se lava con ácido clorhídrico 1N, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en etanol (40 ml), y a esto se le añade agua gota a gota (17 ml). Los cristales precipitados se recogen mediante filtración, y se lavan con una mezcla de etanol-agua = 7:3 para producir éster etílico de ácido (2R*,4S)-2-etil-6,7-etilendioxi-4-benciloxicarbonilamino-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (5,98 g). EM (m/z): 458 [M + H₂O]⁺

(4) El éster etílico de ácido (2R*,4S)-4-benciloxicarbonilamino-2-etil-6,7-etilendioxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (5,97 g) se disuelve en metanol (60 ml), y a esto se le añaden paladio-carbono al 10% (0,5 g) y formiato amónico (2,14 g), y la mezcla se agita a 37°C durante una hora. El paladio-carbono se elimina mediante filtración, y el producto filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en cloroformo (65 ml), y se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. Al residuo resultante se le añade heptano (20 ml), y la mezcla se agita durante la noche. Los cristales precipitados se recogen mediante filtración y se lavan con heptano para producir éster etílico de ácido (2R*,4S)-4-amino-2-etil-6,7-etilendioxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (3,54 g). EM (m/z): 307 [M + H]⁺

Ejemplo de Referencia 4

Al éster etílico de ácido (2R*,4S)-6-bromo-2-etil-4-(benciloxicarbonilamino)-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (28,36 g), que se prepara mediante tratamiento de los correspondientes compuestos de partida de una manera similar al Ejemplo de Referencia 3 (1)-(3), se le añade una solución al 25% de bromuro de hidrógeno en acetato de etilo (140 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución de reacción se concentra a presión reducida, y al residuo se le añade éter (200 ml), y los precipitados se recogen mediante filtración y se lavan con éter. Los precipitados se añaden a una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) y se concentra. Al residuo se le añade heptano (150 ml), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Los precipitados se recogen mediante filtración y se lavan con heptano para producir éster etílico de ácido (2R*,4S)-4-amino-6-bromo-2-etil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico (18,46 g). EM (m/z): 327/329 [M + H]⁺

Ejemplo de Referencia 5

(1) El bromopiruvato de etilo (29,9 g) y urea (13,8 g) se disuelven en etanol (110 ml) y la mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se concentra a presión reducida. Al residuo se añaden agua y éter, y el valor del pH de la mezcla se ajusta a 10 mediante la adición de una solución acuosa 2 N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se cristaliza de éter isopropílico para producir éster etílico de ácido 2-aminoxazol-4-carboxílico (7,53 g). EM (m/z): 157 [M + H]⁺

(2) El éster etílico de ácido 2-aminoxazol-4-carboxílico (7,3 g), nitrito de terc-butilo (9,4 ml), y cloruro de cobre (II) (9,4 g) se disuelven en acetonitrilo (210 ml), y la mezcla se agita a 60-80°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico y cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 2:1) para producir éster etílico de ácido 2-clorooxazol-4-carboxílico (5,57 g). EM (m/z): 176/178 [M + H]⁺

Ejemplo de Referencia 6

El éster etílico de ácido 2-amino-4-metiltiazol-5-carboxílico (8,72 g), nitrito de terc-butilo (9,4 ml) y cloruro de cobre (II) (9,4 g) se disuelven en acetonitrilo (210 ml), y la mezcla se agita a 80°C durante 2 horas. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y a esto se le añade una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico y cloruro de metileno, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 99:1 → 23:2) para producir éster etílico de ácido 2-cloro-4-metiltiazol-5-

carboxílico (8,83 g). EM (m/z): 206/208 [M + H]⁺

Ejemplo de Referencia 7

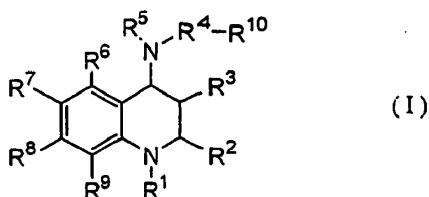
- 5 (1) El éster etílico de ácido 4-oxociclohexanocarboxílico (5 g) se disuelve en etanol (20 ml), y a esto se le añade hidróxido de sodio (1,29 g), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla se le añade dietilfosfonoacetato de etilo (6,4 ml), y a esto se le añade gota a gota una solución de etóxido de sodio en etanol al 21% (12 ml) enfriando con hielo durante un periodo de 30 minutos. La solución de reacción se agita enfriando con hielo durante 3,5 horas, y se concentra a presión reducida. Al residuo resultante se le añaden
- 10 ácido clorhídrico 2N y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 9:1 → 1:1) para producir ácido 4-(etoxicarbonilmetil)ciclohexanocarboxílico (2,05 g) en forma de un producto bruto. EM (m/z): 213 [M + H]⁺
- 15 (2) El ácido 4-(etoxicarbonilmetil)ciclohexanocarboxílico bruto (2,05 g) se disuelve en etanol (20 ml), y a esto se le añaden paladio-carbono al 10% (500 mg), formiato amónico (3,7 g) y ácido acético (4,2 ml), y la mezcla se agita a 60°C durante la noche. La solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y la solución de reacción se filtra. Al producto filtrado se le añaden ácido clorhídrico 2N y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 7:3 → 1:1) para producir ácido 4-(etoxicarbonilmetil)ciclohexanocarboxílico (1,97 g). EM (m/z): 215 [M + H]⁺
- 20 (3) El ácido 4-(etoxicarbonilmetil)ciclohexanocarboxílico (1,97 g) se disuelve en tetrahidrofurano (20 ml), y a esto se le añaden clorocarbonato de etilo (650 µl) y trietilamina (950 µl) enfriando con hielo, y la mezcla se agita enfriando con hielo durante 30 minutos. La solución de reacción se filtra y el producto filtrado se añade a una suspensión de borohidruro de sodio (515 mg) en tetrahidrofurano (10 ml), y la mezcla se agita enfriando con hielo durante una hora. Se añaden a la mezcla ácido clorhídrico 1N y acetato de etilo, y la mezcla se separa. La capa orgánica se lava con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 → 1:1) para producir 4-(hidroximetil)ciclohexanoacetato de etilo (360 mg). EM (m/z): 201 [M + H]⁺
- 25
- 30

Ejemplo de Referencia 8

- 35 El correspondiente compuesto de partida se trata de una manera similar al Ejemplo de Referencia 3 para producir éster etílico de ácido (2R*,4S)-4-amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



- 5 donde R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo
opcionalmente sustituido, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcanoilo opcionalmente sustituido, un
grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados
10 independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterocíclico está opcionalmente
heterocíclico está opcionalmente sustituido);
R² es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;
R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido;
R⁴ es un grupo alquileo opcionalmente sustituido;
15 R⁵ es un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos
seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, donde el grupo heterocíclico está
sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre los siguientes grupos, o dicho grupo heterocíclico está
sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre los siguientes grupos y adicionalmente con un átomo de
20 halógeno, un grupo oxo y/o hidroxilo:
un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo C₃-C₁₀, un grupo alquilo
sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo opcionalmente sustituido, un grupo
alcoxi C₃-C₁₀, un grupo alcoxi sustituido, un grupo cicloalcoxi opcionalmente sustituido, un grupo alcoxicarbonilo
opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamimidoilo opcionalmente
25 sustituido, un grupo alquiltio opcionalmente sustituido, un grupo alquilsulfinilo opcionalmente sustituido, un grupo
alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoilo
opcionalmente sustituido, un grupo alcanoilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico
saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de
oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido), un grupo heterociclo-oxi
30 monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente
entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterociclo-oxi está opcionalmente sustituido), y un grupo
carbonilo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos
seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo carbonilo heterocíclico
está opcionalmente sustituido);
35 R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo
nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo
alquilsulfonilo opcionalmente sustituido o un grupo amino opcionalmente sustituido, o
R⁶ y R⁷, o R⁷ y R⁸, o R⁸ y R⁹ se pueden combinar en los extremos para formar un grupo alquileo cuyo grupo
alquileo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de nitrógeno,
40 azufre y oxígeno, y pueden tener uno o varios sustituyentes, y
R¹⁰ es un anillo aromático que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente
entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el anillo aromático está opcionalmente sustituido), o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde R⁵ es un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o
insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre
y nitrógeno, donde el grupo heterocíclico está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre los siguientes
grupos, o dicho grupo heterocíclico está sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre los siguientes grupos,
junto con un átomo de halógeno, un grupo oxo y/o hidroxilo:

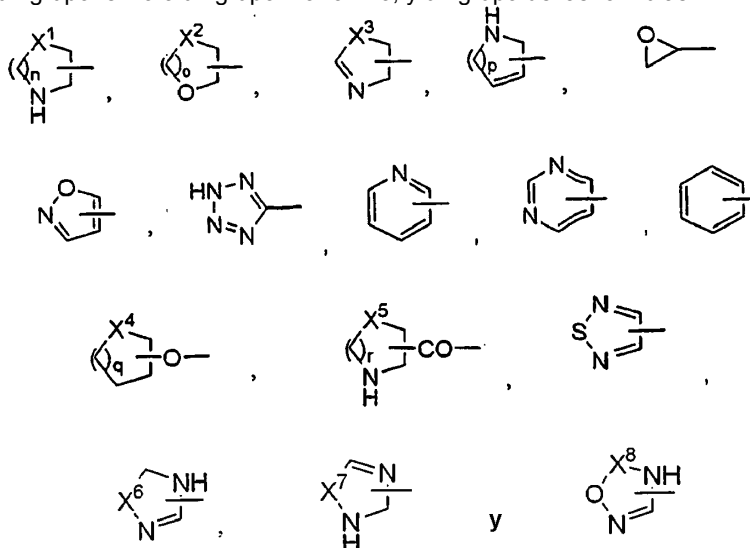
- 50 un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo sulfo, un grupo alquilo C₃-C₁₀, un grupo alquilo
sustituido, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, un grupo alquenilo opcionalmente sustituido, un
grupo alcoxi C₃-C₁₀, un grupo alcoxi sustituido, un grupo cicloalcoxi opcionalmente sustituido, un grupo
alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-carbamoilo
opcionalmente sustituido, un grupo carbamimidoilo opcionalmente sustituido, un grupo alquiltio opcionalmente
55 sustituido, un grupo alquilsulfinilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido,
un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido, un grupo alcanoilamino
opcionalmente sustituido, un grupo alcoxicarbonilamino opcionalmente sustituido, un grupo alquilsulfonilamino
opcionalmente sustituido, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilamino opcionalmente sustituido, un grupo

carbonilamino heterociclo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo carbonilo heterociclo está opcionalmente sustituido), un grupo sulfamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo alcanoilo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido), un grupo heterocíclico-oxi monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterocíclico-oxi está opcionalmente sustituido), y un grupo carbonilo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo carbonilo heterocíclico está opcionalmente sustituido), y R^{10} es un anillo aromático que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, cuyo anillo aromático está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre los siguientes grupos: un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido, un grupo alcanoilo opcionalmente sustituido, un grupo alquiltio opcionalmente sustituido, y un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido).

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde el sustituyente o los sustituyentes para el grupo alquilo sustituido, el grupo alquilo opcionalmente sustituido, el grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido, el grupo alqueno opcionalmente sustituido, el grupo alcoxi sustituido, el grupo alcoxi opcionalmente sustituido, el grupo cicloalcoxi opcionalmente sustituido, el grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, el grupo mono- o di-alquilcarbamoilo opcionalmente sustituido, el grupo alquiltio opcionalmente sustituido, el grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, el grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, el grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido, el grupo alcoxycarbonilamino opcionalmente sustituido, el grupo alquilsulfonilamino opcionalmente sustituido, el grupo mono- o di-alquilcarbamoilamino opcionalmente sustituido, el grupo mono- o di-alquilsulfamoilo opcionalmente sustituido, el grupo alcanoilo opcionalmente sustituido, el grupo alquilenilo opcionalmente sustituido, el grupo carbonilamino heterociclo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, átomos de azufre y de nitrógeno (el grupo carbonilamino heterocíclico está opcionalmente sustituido), el grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterocíclico está opcionalmente sustituido), el grupo heterocíclico-oxi monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo heterocíclico-oxi está opcionalmente sustituido), y el grupo carbonilo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno (el grupo carbonilo heterocíclico está opcionalmente sustituido) pueden ser 1-5 grupos seleccionados entre los siguientes grupos:

un átomo de halógeno; un grupo ciano; un grupo hidroxilo; un grupo nitro; un grupo carboxilo; un grupo oxo; un grupo tioxo; un grupo sulfo; un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo carbamoilo; un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo alcanoilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo alcoxi opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo alcanoiloxi opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo alquiltio opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un

grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo amino; un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo; un grupo mono- o di-alquileureido opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo fenilo o un grupo morfolinilo, y un grupo de las fórmulas:



donde X^1 y X^3 son independientemente CH_2 , NH , O , S , SO o SO_2 ; X^2 y X^5 son independientemente CH_2 , O , S , SO o SO_2 ; X^4 es NH , O , S , SO o SO_2 ; X^6 y X^7 son independientemente O o S ; X^8 es S o SO , y n , o , p , q y r son independientemente un número entero de 1 a 4, donde cada grupo de la fórmula anterior está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de los siguientes grupos:

un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo tioxo, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxicarbonilalquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo morfolinilalquilo, un grupo fenilalquilo, un grupo alcanilo, un grupo hidroxialcanilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alcoxi, fenilalcoxi grupo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo benciloalcoxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alquilarbamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo alquilsulfonilo y un grupo tetrazolilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde el "anillo aromático que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno" es un grupo fenilo, naftilo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, furilo, pirimidinilo, triazolilo o tienilo;

el "grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno" es un grupo morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hexahidroazepinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, oxiranilo, pirimidinilo, piridilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, dihidropiridinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolinilo, oxazolilo, piridazinilo, imidazolinilo, imidazolilo, pirazinilo, tienilo, pirrolilo, furilo o dihidrooxazinilo;

el "grupo heterociclo-oxi monocíclico o bicíclico saturado o insaturado contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno" es un grupo morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hexahidroazepinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, oxiranilo, pirimidinilo, piridilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, dihidropiridinilo, pirazinilo, tiazolilo, oxazolinilo, oxazolilo, piridazinilo, imidazolinilo, imidazolilo, pirazinilo, tienilo, pirrolilo, furilo o dihidrooxazinilo;

el "grupo carbonilo heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno" es un grupo morfolinilo, piperazinilcarbonilo, tiomorfolinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, hexahidroazepinilcarbonilo, pirrolinilcarbonilo, imidazolidinilcarbonilo, oxazolidinilcarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, dioxolanilcarbonilo, oxiranilcarbonilo, pirimidinilcarbonilo, piridilcarbonilo, triazolilcarbonilo, tetrazolilcarbonilo, oxadiazolilcarbonilo, dihidropiridinilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, tiazolilcarbonilo, oxazolinilcarbonilo, oxazolilcarbonilo, piridazinilcarbonilo, imidazolinilcarbonilo, imidazolilcarbonilo, pirazinilcarbonilo, tienilcarbonilo, pirrolilcarbonilo, furilcarbonilo o dihidrooxazinilcarbonilo; y

el "grupo carbonilamino heterocíclico monocíclico o bicíclico saturado o insaturado contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno" es un grupo

morfolinilcarbonilamino, tiomorfolinilcarbonilamino, piperazinilcarbonilamino, pirrolidinilcarbonilamino,
 piperidinilcarbonilamino, hexahidroazepinilcarbonilamino, pirrolinilcarbonilamino, imidazolidinilcarbonilamino,
 oxazolidinilcarbonilamino, tetrahidropiranilcarbonilamino, tetrahidrofuranilcarbonilamino, dioxolanilcarbonilamino,
 oxiranilcarbonilamino, pirimidinilcarbonilamino, piridilcarbonilamino, triazolilcarbonilamino, tetrazolilcarbonilamino,
 5 oxadiazolilcarbonilamino, dihidropirimidinilcarbonilamino, pirazinilcarbonilamino, tiazolilcarbonilamino,
 oxazolinilcarbonilamino, oxazolilcarbonilamino, piridazinilcarbonilamino, imidazolinilcarbonilamino,
 imidazolilcarbonilamino, pirazinilcarbonilamino, tienilcarbonilamino, pirrolilcarbonilamino, furilcarbonilamino o
 dihidrooxazinilcarbonilamino.

10 5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R¹ es un átomo de hidrógeno; un grupo alcoxicarbonilo opcionalmente
 sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un
 grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a
 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-
 15 alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo
 alcoxicarbonilalcoxi), un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilo, un grupo amino, un grupo mono-
 o di-alquilamino, un grupo tetrazolilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo (dicho grupo mono-
 o di-alquilcarbamoilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre
 un grupo carboxilo y un grupo alcoxicarbonilo), un grupo alcanoilamino (dicho grupo alcanoilamino está
 20 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un
 grupo alcoxicarbonilo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno), un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo (dicho
 grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un
 grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo
 carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxicarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y
 25 un grupo alcoxicarbonilalcoxi), un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3
 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-
 alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo
 alcoxicarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcoxicarbonilalcoxi), un grupo morfolinilo opcionalmente
 sustituido con un grupo oxo, un grupo piperidinilo (dicho grupo piperidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3
 30 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-
 alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo
 carboxialquilo, un grupo alcoxicarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcoxicarbonilalcoxi), un grupo
 pirrolidinilo (dicho grupo pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
 independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de
 35 halógeno, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo
 alcoxicarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcoxicarbonilalcoxi), y un grupo pirimidinilo (dicho grupo
 pirimidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo
 carboxialquilo, un grupo alcoxicarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcoxicarbonilalcoxi); un grupo
 carbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi; un grupo dihidrooxazolilo opcionalmente sustituido con 1 a
 40 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo
 alquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxicarbonilalquilo y un grupo hidroxialquilo; un grupo dihidroimidazolilo
 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un
 grupo alcoxicarbonilo, un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxicarbonilalquilo y un grupo
 hidroxialquilo; un grupo dihidrooxazinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados
 45 independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo, un
 grupo alcoxicarbonilalquilo y un grupo hidroxialquilo; un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo opcionalmente sustituido
 con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo
 carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo
 morfolinilo, un grupo piridilo, un grupo cicloalquilo (dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3
 50 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un átomo de
 halógeno, un grupo amino y un grupo hidroxilo) y un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con
 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un átomo
 de halógeno, un grupo amino y un grupo hidroxilo); un grupo alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes
 seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo
 55 alcoxicarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo morfolinilo, un grupo
 piridilo, un grupo cicloalquilo (dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes
 seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un átomo de halógeno, un
 grupo amino y un grupo hidroxilo) y un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3
 60 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un átomo de
 halógeno, un grupo amino y un grupo hidroxilo) y un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3

sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un átomo de halógeno, un grupo amino y un grupo hidroxilo); un grupo morfolinilcarbonilo; un grupo piperazinilcarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo o un grupo alcoxicarbonilalquilo; un grupo pirrolidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcoxicarbonilalquilo; o un grupo piperidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcoxicarbonilalquilo; R^5 es un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno; donde dicho grupo heterocíclico está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre los siguientes grupos, o dicho grupo heterocíclico está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre los siguientes grupos junto con un átomo de halógeno, un grupo oxo y/o hidroxilo:

un grupo ciano;
 un grupo nitro;
 un grupo carboxilo;
 un grupo sulfo;
 un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o alcoxicarbonilo;
 un grupo alquilo C_3-C_{10} ;
 un grupo alquilo sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo tetrazolilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo, carboxilo o hidroxilo), un grupo alcanilo, un grupo alcaniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o alcoxi, un grupo mono- o di-alquilsulfamiloamino, un grupo mono- o di-alquilureido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo dioxolanilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxicarbonilo o carboxilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxicarbonilalquilo o carboxialquilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxicarbonilo o carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxicarbonilalquilo o carboxialquilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hexahidroazepinilo, un grupo morfolinilo, y un grupo piperidiniloxi opcionalmente sustituido con un grupo alquilo;
 un grupo alquenilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo benciloxicarbonilo, y un grupo tetrazolilo;
 un grupo alqueniloxi opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo;
 un grupo alcoxi C_3-C_{10} ;
 un grupo alcoxi sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo tetrazolilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo (dicho grupo mono- o di-alquilcarbamoilo está opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, alcoxicarbonilo o hidroxilo), un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, formilo o hidroxilo), un grupo alcaniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino sustituido con un grupo carboxilo o alcoxi, un grupo mono- o di-alquilsulfamiloamino, un grupo mono- o di-alquilureido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo carboximetilo, un grupo oxiranilo, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi o carboxilo, un grupo morfolinilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxicarbonilo o carboxilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxicarbonilalquilo o carboxialquilo, un grupo pirrolidinilo sustituido con un grupo oxo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxicarbonilo o carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxicarbonilalquilo o carboxialquilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hexahidroazepinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo dioxolanilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo, un grupo oxatiadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo, un grupo pirrolidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo piperidiniloxi opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, y un grupo morfolinilcarbonilo; un grupo alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo fenilo;
 un grupo carbamoilo;
 un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo carboxilo, un grupo morfolinilo y un grupo alcoxi;
 un grupo hidroxicarbamimidoilo;
 un grupo alquiltio opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo;
 un grupo alquilsulfonilo;
 un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo; un grupo alcoxicarbonilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo;

un grupo amino;

un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo mono- o di-alquilamino y un grupo morfolinilo; un grupo mono- o di-alcanoilamino opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo carboxilo y un grupo amino;

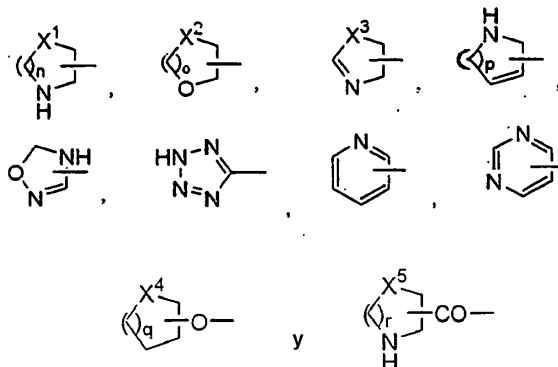
un grupo mono- o di-alquilcarbamoilamino opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi;

un grupo morfolinilcarbonilamino;

un grupo sulfamoilo;

un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo;

un grupo alcanoilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo mono- o di-alquilamino y un grupo morfolinilo; o un grupo seleccionado entre los siguientes grupos:



donde X^1 y X^3 son independientemente CH_2 , NH , O , S , SO o SO_2 ; X^2 y X^5 son independientemente CH_2 , O , S , SO o SO_2 ; X^4 es NH , O , S , SO o SO_2 ; y n , o , p , q y r son independientemente un número entero de 1 a 4, donde cada grupo de la fórmula anterior está opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados entre los siguientes grupos:

un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcóxicarbonilalquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo morfolinilalquilo, un grupo fenilalquilo, un grupo alcanoilo, un grupo hidroxialcanoilo, un grupo alcóxicarbonilalcanoilo, un grupo alcoxi, un grupo fenilalcoxi, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo bencilóxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo alquilsulfonilo y un grupo tetrazolilo;

R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, o un grupo mono- o di-alquilamino, donde dichos grupos alquilo, alcoxi y mono- o di-alquilamino están opcionalmente sustituidos con 1 a 6 sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo amino, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo y mono- o di-alquilamino, o

R^6 y R^7 , o R^7 y R^8 , o R^8 y R^9 se pueden combinar en los extremos para formar un grupo alquileo cuyo grupo alquileo puede contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de nitrógeno, azufre y oxígeno, y

R^{10} es un anillo aromático monocíclico que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno;

donde el anillo aromático monocíclico está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo tetrazolilo y un grupo dihidrooxazolilo, donde los grupos alquilo, alcoxi, mono- o di-alquilamino-, mono- o di-alquilcarbamoilo, alcanoilo y alquiltio están opcionalmente sustituidos con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, y grupos hidroxilo, alcoxi, amino, morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, alquilpiperazinilo y alcanoilpiperazinilo.

6. El compuesto de la reivindicación 5, donde el "anillo aromático monocíclico que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno" es un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo furilo o un grupo tienilo; y el "grupo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno" es un grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo dihidropirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo dihidrooxazinilo, un grupo dihidropirazinilo o un grupo pirazolilo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde R^1 es un átomo de hidrógeno; un grupo alcóxicarbonilo opcionalmente

5 sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-
 10 alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcoxycarbonilalcoxi), un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-
 15 alquilamino, un grupo tetrazolilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-
 20 alquilcarbamoilo (dicho grupo mono- o di-
 25 alquilcarbamoilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo hidroxilo y átomo de halógeno), un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo (dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-
 30 alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcoxycarbonilalcoxi), un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-
 35 alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcoxycarbonilalcoxi), un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo, un grupo piperidinilo (dicho grupo piperidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-
 40 alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo y un grupo carboxialcoxi, un grupo alcoxycarbonilalcoxi), un grupo pirrolidinilo (dicho grupo pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-
 45 alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcoxycarbonilalcoxi), y un grupo pirimidinilo (dicho grupo pirimidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo y un grupo carboxialcoxi, un grupo alcoxycarbonilalcoxi); un grupo dihidrooxazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo y un grupo hidroxialquilo, o un grupo mono- o di-
 50 carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo mono- o di-
 55 alquilamino, un grupo morfolinilo, un grupo piridilo, un grupo cicloalquilo (dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un átomo de halógeno, un grupo amino y un grupo hidroxilo) y un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un átomo de halógeno, un grupo amino y un grupo hidroxilo);
 R² es un grupo alquilo;
 R³ es un átomo de hidrógeno;
 R⁴ es un grupo alquilenilo;
 R⁵ es un grupo heterocíclico seleccionado entre el grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo dihidropirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, el grupo imidazolilo, un grupo dihidrooxazinilo, un grupo pirazolilo y un grupo dihidropirazinilo, donde dicho grupo heterocíclico está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre los siguientes grupos, o 1 a 4
 60 sustituyentes seleccionados entre los siguientes grupos y un grupo oxo:

un grupo ciano;

un grupo nitro;

un grupo carboxilo;

50 un grupo sulfo;

un grupo alquilo C₃-C₁₀;

60 grupo alquilo sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo tetrazolilo, un grupo mono- o di-
 55 alquilcarbamoilo, un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo, carboxilo o hidroxilo), un grupo alcanoilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-
 60 alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o alcoxi, un grupo mono- o di-
 alquilsulfamilo, un grupo mono- o di-
 alquileido opcionalmente sustituido con morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo dioxolanilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilo o carboxilo, un grupo pirrolidinilo
 opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilalquilo o carboxialquilo, un grupo piperidinilo
 opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilo o carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente
 sustituido con alcoxycarbonilalquilo o un grupo carboxialquilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido
 con un grupo alquilo, un grupo hexahidroazepinilo, un grupo morfolinilo, y un grupo piperidinilo
 opcionalmente sustituido con un grupo alquilo;

- un grupo alqueno opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo benciloxicarbonilo, y el grupo tetrazolilo;
 un grupo alquenilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo;
 un grupo alcoxi C₃-C₁₀;
- 5 un grupo alcoxi sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo tetrazolilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo opcionalmente sustituido con hidroxilo, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o hidroxilo, un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo aminosulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino sustituido con
- 10 carboxilo o alcoxi, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino, un grupo mono- o di-alquileido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo carboximetilo, un grupo oxiranilo, un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi o carboxilo, un grupo morfolinilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilo o carboxilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilo o
- 15 carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilalquilo o carboxialquilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hexahidroazepinilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo dioxolanilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo oxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo, un grupo oxatiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo, un grupo pirrolidinilcarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, y un grupo morfolinilcarbonilo;
- 20 un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo fenilo;
 un grupo carbamoilo;
 un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo
- 25 carboxilo, un grupo morfolinilo y un grupo alcoxi;
 un grupo hidroxycarbamimidoilo;
 un grupo alquiltio opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo;
 un grupo alquilsulfonilo;
- 30 un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo y un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo;
 un grupo amino;
 un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo,
- 35 un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo mono- o di-alquilamino y un grupo morfolinilo; un grupo alcanilamino opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo carboxilo y un grupo amino;
 un grupo mono- o di-alquileido opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi; un grupo morfolinilcarbonilamino;
 un grupo sulfamoilo;
- 40 un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo;
 un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo oxo y un grupo carboxilo;
 un grupo tiomorfolinilo oxidado opcionalmente;
- 45 un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo ciano, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcanilo, un grupo hidroxialcanoilo, un grupo alcoxialcanoilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo, un grupo alquilsulfonilo y un grupo tetrazolilo;
 un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcanilo, un
- 50 grupo alcoxi, un grupo fenilalcoxi, un grupo alcoxycarbonilo y un grupo alcoxycarbonilalquilo;
 un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcanilo y un grupo mono- o di-alquilamino;
 un grupo pirrolinilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo;
 hexahidroazepinilo grupo opcionalmente sustituido con un grupo alcanilo;
- 55 diazolidinilo grupo opcionalmente sustituido con un grupo oxo;
 un grupo dioxolanilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo;
 un grupo piridilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo hidroxilo o un grupo hidroxialquilo (dicho grupo piridilo está además oxidado opcionalmente);
 un grupo tetrazolilo sustituido con un grupo hidroxilo o un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido con
- 60 un grupo morfolinilo;
 un grupo dihidrooxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo;
 un grupo dihidroimidazolilo;
 un grupo dihidrooxazolilo;
 un grupo oxazolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo;

un grupo tetrahidropiridilo opcionalmente sustituido con un grupo bencilo;
 un grupo pirimidinilo;
 un grupo tetrahidropiranoilo;
 un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo, un grupo
 5 carboxilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcanilo;
 un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo, un grupo
 carboxilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcanilo;
 un grupo tetrahidropiranoiloxi;
 un grupo tetrahidrofuraniloxi;
 10 un grupo tianiloxi oxidado opcionalmente;
 un grupo morfolinilcarbonilo;
 un grupo piperazinilcarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alcanilo y
 un grupo alquilo; y
 un grupo pirrolidinilcarbonilo;
 15 R^6 y R^9 son cada uno un átomo de hidrógeno;
 R^7 y R^8 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un
 átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo mono- o di-alquilamino o un átomo de halógeno; o
 R^7 y R^8 se combinan en los extremos para formar un grupo alquilendioxo, y
 20 R^{10} es un grupo fenilo o piridilo, cuyo grupo fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4
 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un
 grupo alcoxi, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo mono- o di-
 alquilamino.

8. El compuesto de la reivindicación 7, donde R^1 es un grupo alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 5
 25 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo
 alcóxicarbonilo, un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes
 seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo y un grupo
 alcóxicarbonilo), un grupo alqueno, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo (dicho grupo cicloalquilo está
 30 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un
 átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo
 alcóxicarbonilalquilo), un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes
 seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo
 alcóxicarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcóxicarbonilalquilo), un grupo piperidinilo (dicho grupo
 35 piperidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo
 hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo
 alcóxicarbonilalquilo), y el grupo pirrolidinilo (dicho grupo pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3
 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo,
 un grupo alcóxicarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcóxicarbonilalquilo), o un grupo dihidrooxazolilo
 40 opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un
 grupo alcóxicarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcóxicarbonilalquilo y un grupo hidroxialquilo, R^5 es un
 grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo
 dihidropirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo dihidrooxazinilo, un grupo
 pirazolilo o un grupo dihidropirazinilo, dicho grupo está sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre los
 siguientes grupos:

45 un grupo ciano;
 un grupo nitro;
 un grupo carboxilo;
 un grupo sulfo;
 50 un grupo alquilo sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo
 hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido con un grupo
 carboxilo o hidroxilo, un grupo alcaniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfino, un
 grupo amino, un grupo mono o dialquilamino, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino, un grupo mono- o di-
 alquileido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo di-
 55 alquildioxolanilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcóxicarbonilo o carboxilo, un
 grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcóxicarbonilo o carboxilo, un grupo piperazinilo
 opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hexahidroazepinilo y un grupo morfolinilo;
 un grupo alqueno opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo ciano o un grupo
 benciloxycarbonilo;
 60 un grupo alcoxi sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo
 hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido con un grupo
 carboxilo o hidroxilo, un grupo alcaniloxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfino, un
 grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino, un grupo mono- o
 di-alquileido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo di-

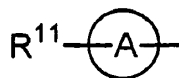
alquildioxolanilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilo o carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxycarbonilo o carboxilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hexahidroazepinilo y un grupo morfolinilo;
 un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo fenilo;
 5 un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo;
 un grupo hidroxycarbamimidoilo;
 un grupo alquiltio;
 un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo;
 un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo,
 10 un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo mono- o di-alquilamino o un grupo morfolinilo;
 un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo;
 un grupo morfolinilo;
 un grupo tiomorfolinilo oxidado opcionalmente;
 15 un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo, un grupo alcanoilo y un grupo hidroxialcanoilo;
 un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo carboxilo, un grupo alquilo y un grupo alcoxycarbonilo;
 un grupo dioxolanilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo;
 20 un grupo tetrazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo o un grupo morfolinilalquilo;
 un grupo dihidrooxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo;
 un grupo pirimidinilo; o
 un grupo tetrahidropiranilo, y

25 R^{10} es un grupo fenilo o piridilo, cuyo grupo fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo mono- o di-alquilamino.

30 9. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^1 es un átomo de hidrógeno; un grupo alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-
 35 alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcoxycarbonilalcoxi), un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquenoilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo tetrazolilo, un grupo carbamoilo, un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo (dicho grupo mono- o di-alquilcarbamoilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo y un grupo alcoxycarbonilo), un grupo alcanoilamino (dicho grupo alcanoilamino está
 40 opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo hidroxilo y átomo de halógeno), un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo (dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalcoxi, un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3
 45 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcoxycarbonilalcoxi), un grupo morfolinilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo, un grupo piperidinilo (dicho grupo piperidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-
 50 alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo carboxialcoxi, un grupo alcoxycarbonilalquilo y un grupo carboxialcoxi, un grupo alcoxycarbonilalcoxi), un grupo pirrolidinilo (dicho grupo pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un átomo de halógeno, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo
 55 alcoxycarbonilalquilo, un grupo carboxialcoxi y un grupo alcoxycarbonilalcoxi), y un grupo pirimidinilo (dicho grupo pirimidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo y un grupo carboxialcoxi, un grupo alcoxycarbonilalcoxi); un grupo dihidrooxazolilo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxycarbonilalquilo y un
 60 grupo hidroxialquilo, o un grupo mono- o di-carbamoilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo morfolinilo, un grupo piridilo, un grupo cicloalquilo (dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxycarbonilo, un átomo de halógeno, un

grupo amino y un grupo hidroxilo) y un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un átomo de halógeno, un grupo amino y un grupo hidroxilo);

- 5 R² es un grupo alquilo;
 R³ es un átomo de hidrógeno;
 R⁴ es un grupo alquilenilo;
 R⁵ es un grupo de fórmula:



- 10 donde el anillo A es un grupo heterocíclico saturado o insaturado de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno,
 R¹¹ es un grupo seleccionado entre los siguientes grupos:

- 15 un grupo ciano;
 un grupo nitro;
 un grupo carboxilo;
 un grupo sulfo;
 un grupo alquilo sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo, hidroxilo o carboxilo), un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino, un grupo mono- o di-alquileureido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo di-alquildioxolanilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxicarbonilo o carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con alcoxicarbonilo o un grupo carbonilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hexahidroazepinilo y un grupo morfolinilo;
 un grupo alquilenilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo ciano o un grupo benciloalcoxicarbonilo;
 un grupo alcoxi sustituido con un grupo seleccionado entre un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con un grupo fenilo, hidroxilo o carboxilo), un grupo alcanilo, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino, un grupo mono- o di-alquileureido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo di-alquildioxolanilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxicarbonilo o carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo alcoxicarbonilo o carboxilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hexahidroazepinilo y un grupo morfolinilo;
 un grupo alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo fenilo;
 un grupo mono- o di-alquilcarbamoilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo;
 un grupo hidroxycarbamimidato;
 un grupo alquiltio;
 un grupo alquilsulfinilo;
 un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo;
 un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo,
 un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo mono- o di-alquilamino o un grupo morfolinilo;
 un grupo mono- o di-alquilsulfamoilo;
 un grupo morfolinilo;
 un grupo tiomorfolinilo oxidado opcionalmente;
 un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo, un grupo alcanilo y un grupo hidroxialcanilo;
 un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo,
 un grupo carboxialquilo, un grupo alquilo, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo alcoxicarbonilalquilo;
 un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alquilo, un grupo alcoxicarbonilo o un grupo alcoxicarbonilalquilo;
 un grupo dioxolanilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo;
 un grupo tetrazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo o un grupo morfolinilalquilo;
 un grupo dihidrooxadiazolilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo;
 un grupo pirimidinilo; o
 un grupo tetrahidropirranilo;

R⁶ y R⁹ son cada uno un átomo de hidrógeno;

R⁷ y R⁸ son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, o un grupo mono- o di-alquilamino, o se combinan en los extremos para formar un grupo alquilendioxi; y,

5 R¹⁰ es un grupo fenilo o piridilo, cuyo grupo fenilo o piridilo está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo mono- o di-alquilamino.

10 El compuesto de la reivindicación 9, donde el anillo A es un grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo dihidropirimidinilo, un grupo pirazinilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo dihidrooxazinilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, o un grupo dihidropirazinilo.

15 11. El compuesto de la reivindicación 10, donde el anillo A es un grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo pirazinilo, un grupo tiazolilo o un grupo oxazolilo; y

R¹¹ es un grupo carboxilo, un grupo ciano, un grupo nitro; un grupo alquilo sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo fenilalcoxi, un grupo hidroxialcoxi, un grupo carboxialcoxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino, un grupo mono- o di-alquillureido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo di-alquildioxolanilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo y un grupo morfolinilo; un grupo alquenilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo; un grupo alcoxi sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo fenilalcoxi, un grupo hidroxialcoxi, un grupo carboxialcoxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino, un grupo mono- o di-alquillureido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo di-alquildioxolanilo, un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo y un grupo morfolinilo; un grupo alcoxicarbonilo, un grupo hidroxicarbamimidoilo; un grupo alquiltio; un grupo alquilsulfonilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo; un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi o un grupo mono- o di-alquilamino; un grupo morfolinilo; un grupo tiomorfolinilo oxidado opcionalmente; un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo, un grupo alcanilo y un grupo hidroxialcanoilo; un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo o un grupo alcoxicarbonilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo o un grupo alcoxicarbonilo; un grupo tetrazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, o un grupo morfolinilalquilo; un grupo oxodihidrooxadiazolilo; un grupo pirimidinilo; o un grupo tetrahidropiranilo.

40 12. El compuesto de la reivindicación 11, donde R¹ es un grupo alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alcoxi (dicho grupo alcoxi está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo y un grupo alcoxicarbonilo), un grupo alquenilo, un átomo de halógeno, un grupo cicloalquilo (dicho grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcoxicarbonilalquilo), un grupo fenilo (dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo piperidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcoxicarbonilalquilo), y el grupo pirrolidinilo (dicho grupo pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carboxialquilo y un grupo alcoxicarbonilalquilo), o un grupo dihidrooxazolilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carboxialquilo, un grupo alcoxicarbonilalquilo y un grupo hidroxialquilo, R¹⁰ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un átomo de halógeno y un grupo ciano;

60 El anillo A es un grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo tetrazolilo, un grupo oxadiazolilo o un grupo tiazolilo; y R¹¹ es un grupo carboxilo, un grupo ciano, un grupo nitro; un grupo alquilo sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo fenilalcoxi, un grupo carboxialcoxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino, un grupo mono- o di-alquillureido opcionalmente sustituido

con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo di-alquildioxolanilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo y un grupo morfolinilo; un grupo alquenilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo; un grupo alcoxi sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alcoxi, un grupo fenilalcoxi, un grupo carboxialcoxi, un grupo alquiltio, un grupo alquilsulfonilo, un grupo alquilsulfinito, un grupo amino, un grupo mono- o di-alquilamino, un grupo mono- o di-alquilsulfamoilamino, un grupo mono- o di-alquileido opcionalmente sustituido con un grupo morfolinilo, un grupo oxiranilo, un grupo di-alquildioxolanilo, un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo y un grupo morfolinilo; un grupo hidroxycarbamimidoilo; un grupo alquiltio; un grupo alquilsulfinito opcionalmente sustituido con un grupo alcoxicarbonilo; un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o un grupo alcoxi, un grupo morfolinilo; un grupo tiomorfolinilo oxidado opcionalmente; un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre un grupo alquilo, un grupo alcanilo y un grupo hidroxialcanilo; un grupo pirrolidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo o un grupo alcoxicarbonilo, un grupo piperidinilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo, un grupo alquilo, un grupo carboxialquilo o un grupo alcoxicarbonilo; un grupo tetrazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo, un grupo hidroxialquilo, o un grupo morfolinalquilo; un grupo oxodihidrooxadiazolilo; un grupo pirimidinilo; o un grupo tetrahidropiranilo.

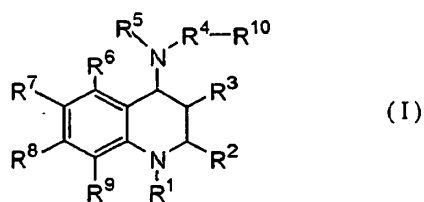
13. El compuesto de la reivindicación 12, donde R¹ es un grupo alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido con 1 o 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre un grupo carboxilo, un grupo alcoxicarbonilo, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo cicloalquilo; R¹⁰ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo ciano, un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno y un grupo alcoxi; El anillo A es un grupo pirimidinilo, un grupo piridilo, un grupo tetrazolilo o un grupo oxadiazolilo; R¹¹ es un grupo carboxilo; un grupo alquilo sustituido con hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo alcoxi o un grupo alquilsulfonilo; un grupo alquenilo opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo; un grupo alcoxi sustituido con un grupo carboxilo, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio o un grupo alquilsulfonilo; un grupo mono- o di-alquilamino opcionalmente sustituido con un grupo carboxilo o un grupo alcoxi, un grupo morfolinilo; un grupo piperidinilo sustituido con grupo carboxilo, o un grupo tetrazolilo sustituido con grupo hidroxialquilo; R⁷ es un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, o un grupo mono- o di-alquilamino, y R⁸ es un átomo de hidrógeno.

14. El compuesto de la reivindicación 13, donde R¹ es un grupo etoxicarbonilo, un grupo hidroxietoxicarbonilo, un grupo 2-fluoroetoxicarbonilo, un grupo 2,2-difluoroetoxicarbonilo o un grupo 2,2,2-trifluoroetoxicarbonilo; R² es un grupo etilo, R¹⁰ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo ciano, un grupo trifluorometilo y un grupo metoxi; y R⁷ es un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi.

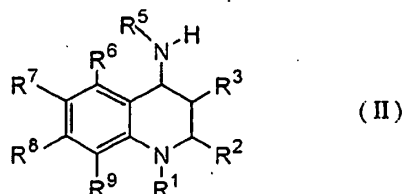
15. El compuesto de la reivindicación 13, donde R¹ es un grupo carboxi(alcoxi C2-C10)carbonilo o un grupo alcoxicarbonil(alcoxi C2-C10)carbonilo; R² es un grupo etilo, R¹⁰ es un grupo fenilo sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo ciano, un grupo trifluorometilo y el grupo metoxi; y R⁷ es un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi.

16. Un compuesto seleccionado entre los siguientes compuestos de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable.

Éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;
 Éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-[[metil-(2-metoxietil)]-amino]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;
 Éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(2-metoxietoxi)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;
 Éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-carboxipirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;
 Éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(2-carboxietil)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;
 Éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-[2-(2-hidroxietil)-2H-tetrazol-5-il]pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;
 Éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-bis(trifluorometil)encil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-metoxi-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;
 Éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-Dimetoxibencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;
 Éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3,5-Dicianobencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-1-carboxílico;
 Éster etílico de ácido (2R,4S)-4-[[3-cianobencil]-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]]amino-2-etil-6-trifluorometil-3,4-



donde los símbolos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 Y R^{10} tienen el mismo significado que se ha definido en la reivindicación 1, que comprende la condensación de un compuesto de fórmula (II):



5

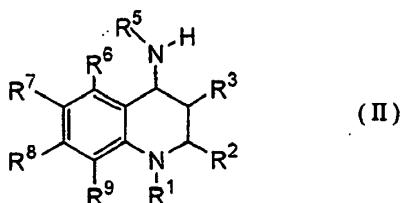
donde cada símbolo tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente con un compuesto de fórmula (III):



10

donde Z^1 es un grupo eliminable y los otros símbolos tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente.

19. Un compuesto de fórmula (II):



15

donde los símbolos R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 tienen el mismo significado que se ha definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo.

20

20. Una composición farmacéutica, que comprende como ingrediente activo un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

21. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes que sufren de arteriosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, enfermedades cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, apoplejía, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, restenosis tras angioplastia, hipertensión, infarto cerebral, ictus cerebral, diabetes, complicaciones vasculares de la diabetes, enfermedades trombóticas, obesidad o endotoxemia.

30

22. (2R,4S)-4-Amino-2-etil-6-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.