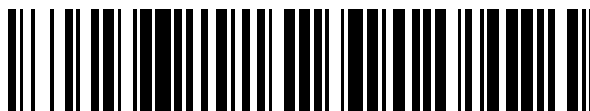


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 571**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 311/30** (2006.01)

**A61K 31/455** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

**C07D 211/58** (2006.01)

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 413/14** (2006.01)

**C07D 417/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2007 E 07786158 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013 EP 2049517**

54 Título: **Derivados de amino-piperidina como inhibidores de CETP**

30 Prioridad:

**20.07.2006 EP 06117541**

**29.01.2007 US 887058 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**20.03.2014**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**

**Lichtstrasse, 35**

**4056 Basel , CH**

72 Inventor/es:

**IMASE, HIDETOMO;**

**IWAKI, YUKI;**

**KAWANAMI, TOSHIO;**

**MIYAKE, TAKAHIRO;**

**MOGI, MUNETO;**

**OHMORI, OSAMU;**

**QIN, HONGBO;**

**U MEMURA, ICHIRO;**

**YAMADA, KEN y**

**YASOSHIMA, KAYO**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

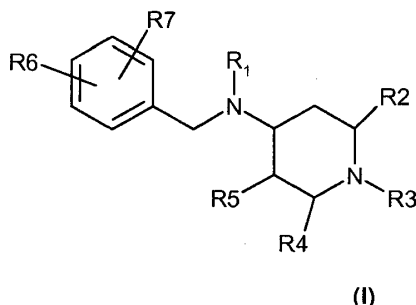
**ES 2 449 571 T3**

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 amino-piperidina como inhibidores de CETP

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de fórmula (I):



5 en donde R1 es cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilo-O-C(O)-, alcanilo, o alquilo, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, arilo, haloalquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxilo, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo, alquenoilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alquil-O-C(O)-, alcanilo, carbamilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, amino, mono o di-sustituido (alquil, cicloalquil, aril, y / o aril-alquil-)amino, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, o heterociclilo, y en donde cada alcanilo, alquil-O-C(O)-, alquilo, alcoxi, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de hidroxilo, alquilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo, alquenoilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alquil-O-C(O)-, alcanilo, carbamilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, amino, (alquil, cicloalquil, aril, y / o aril-alquil-)amino mono o di-sustituido, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, o heterociclilo;

15 R2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo-, o alcoxi, en donde cada alquilo, cicloalquilo o alcoxi está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, alcoxi o halógeno; R3 es R<sup>8</sup>-O-C(O)-, (R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)N-C(O)-, R<sup>8</sup>-C(O)-, R<sup>8</sup>-S(O)<sub>2</sub><sup>-</sup>, alquilo, cicloalquilo, o aril-alquil-, en donde cada alquilo, cicloalquilo o aril-alquilo- está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo, alquenoilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alquil-O-C(O)-, alcanilo, carbamimidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, amino, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, heterociclilo,

20 en donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aril-alquil-, o cicloalquil-alquil-, en donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, aril-alquil- o cicloalquil-alquil- está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionado a partir de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo, alquenoilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alquil-O-C(O)-, alcanilo, carbamimidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, amino, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, o heterociclilo;

25 R4 y R5 son independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, cicloalquil-alquil-, o heteroaril-alquil-, en donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, cicloalquil-alquil-, o heteroaril-alquil- está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionado a partir de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo, alquenoilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi, alquenoiloxi, alquil-O-C(O)-, alcanilo, carbamimidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, amino, (alquil, cicloalquil, aril, y / o aril-alquil-)amino mono o di-sustituido, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, o heterociclilo, con la condición de que R4 y R5 no puedan ser hidrógeno simultáneamente;

R6 y R7 son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, dialquilamino, o alcoxi, haloalcoxi; o

35 R6 es arilo, heteroarilo, o alquil-S(O)<sub>2</sub><sup>-</sup>, en donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo, alquenoilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alquil-O-C(O)-, alcanilo, carbamimidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, amino, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub><sup>-</sup>, heterociclilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos, con la condición de que cuando R2 y R5 sean independientemente alquilo y R4 sea hidrógeno, R6 o R7 no pueden ser hidrógeno o alcoxi.

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

En una forma de realización, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I), en donde

5 R1 es alquilo-O-C(O)-, o heteroarilo que está opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, heterociclilo no aromático, alquilo o dialquilamino, en donde cada uno de heteroarilo, alcoxi, alquilo, y heterociclilo no aromático está además opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, hidroxilo, alquil-O-C(O)-, carboxi, alquil-SO<sub>2</sub>-, alcoxi, dialquilamino, o heterociclilo no aromático, o alcanilo;

R2 es alquilo;

R3 es R8-C(O)-, o R8-O-C(O)-, en donde R8 es alquilo, heterociclilo no aromático o cicloalquilo, cada uno de alquilo, heterociclilo no aromático o cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alcanilo, alquil-C(O)-O-, o hidroxilo;

10 R4 es aril-alquil-, alquilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, halógeno, o hidroxilo;

R5 es hidrógeno o alquilo;

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

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

En una forma de realización, la presente invención proporciona el compuesto de fórmula (I), en donde

20 R1 es alquilo (C1 - C4)-O-C(O)-, o heteroarilo de 5 a 7 miembros, alcoxi (C1 - C4), heterociclilo no aromático de 5 a 7 miembros, alquilo (C1 - C4), o dialquilamino (C1 - C4), en donde alquilo (C1 - C4) está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos hidroxilo, heterociclilo no aromático de 5 a 7 miembros está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos alcanilo, y en donde cada uno de heteroarilo de 5 a 7 miembros y alcoxi (C1 - C4) está además opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alquilo (C1 - C4), hidroxilo, alquil (C1 - C4)-O-C(O)-, alquilo (C1 - C4)-SO<sub>2</sub>-, alcoxi (C1 - C4), dialquilamino (C1 - C4), o heterociclilo no aromático de 5 a 7 miembros;

R2 es alquilo (C1 - C4);

25 R3 es R8-C(O)-, o R8-O-C(O)-, en donde R8 es alquilo (C1 - C4), heterociclilo no aromático de 5 a 7 miembros o cicloalquilo (C5 - C7), cada uno de alquilo (C1 - C4), heterociclilo no aromático de 5 a 7 miembros y cicloalquilo (C5 - C7) está opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alcanilo (C1 - C4), alquil (C1 - C4)-C(O)-O-, o hidroxilo;

30 R4 es aril (C5 - C9)-alquil (C1 - C4)-, alquilo (C1 - C4), o heteroarilo de 5 a 7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alquilo (C1 - C4), halógeno, o hidroxilo;

R5 es hidrógeno o alquilo (C1 - C4);

R6 y R7 son independientemente haloalquilo (C1 - C4), halógeno o alcoxi (C1 - C4); o

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

El documento EP 0987251 (Pfizer) describe 4-carboxiamino-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas como inhibidores de CETP.

40 La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de estos compuestos, al uso de estos compuestos, y a las preparaciones farmacéuticas que contienen este compuesto I en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

45 Las extensas investigaciones farmacológicas han demostrado que los compuestos I y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, tienen una selectividad pronunciada en la inhibición de la CETP (proteína de transferencia del éster de colesterol). La CETP está involucrada en el metabolismo de cualquier lipoproteína en los organismos vivos, y tiene un papel importante en el sistema de transferencia inversa de colesterol. Es decir, la CETP ha llamado la atención como un mecanismo para prevenir la acumulación de colesterol en las células periféricas y para prevenir

la arterioesclerosis. De hecho, con respecto a las HDL que tienen un papel importante en este sistema de transferencia inversa de colesterol, una cantidad de investigaciones epidemiológicas han demostrado que una disminución en el CE (éster de colesterol) de las HDL en sangre es uno de los factores de riesgo de las enfermedades de arterias coronarias. También se ha aclarado que la actividad de la CETP varía dependiendo de la especie animal, en donde la arterioesclerosis debida a la carga de colesterol difícilmente es inducida en animales con una actividad más baja, e inversamente, es fácilmente inducida en los animales con una actividad más alta, y que la hiper-HDL-emia y la hipo-LDL (lipoproteína de baja densidad)-emia, son inducidas en el caso de una deficiencia en CETP, haciendo de esta manera difícil el desarrollo de arterioesclerosis, lo cual condujo a su vez al reconocimiento del significado de la HDL en sangre, así como al significado de la CETP que media la transferencia de CE en HDL dentro de LDL en sangre. Aunque se han hecho muchos intentos en los años recientes por desarrollar un fármaco que inhiba esta actividad de la CETP, aún no se ha desarrollado un compuesto que tenga una actividad satisfactoria.

Para los propósitos de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones, y siempre que sea apropiado, los términos empleados en el singular también incluirán al plural y viceversa. Como se utiliza en la presente invención, el término "alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo ramificado o no ramificado, completamente saturado. De preferencia, el alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 16 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 7 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metil-hexilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-pentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, y similares. Cuando un grupo alquilo incluye uno o más enlaces insaturados, puede ser denominado como un grupo alqueno (doble enlace) o un grupo alquino (triple enlace). Si el grupo alquilo puede estar sustituido, de preferencia está sustituido por 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados a partir de hidroxilo, halógeno, nitro, carboxilo, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub>-, cicloalquilo, alqueno, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoilo, alcoxycarbonilo, carbamimidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub>-, amino, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-, alcanilo, o heterociclilo, mas preferiblemente seleccionados a partir de hidroxilo, halógeno, nitro, carboxilo, tiol, ciano, alcoxi, o amino.

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 20 átomos de carbono en la porción del anillo. De preferencia, el arilo es un arilo (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>). Los ejemplos no limitantes incluyen fenilo, bifenilo, naftilo, o tetrahidronaftilo, más preferiblemente fenilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes, tales como alquilo, haloalquilo tales como trifluorometilo, cicloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquil-C(O)-O-, aril-O-, heteroaril-O-, amino, acilo, tiol, alquil-S-, aril-S-, nitro, ciano, carboxilo, alquil-O-C(O)-, carbamoilo, alquil-S(O)-, sulfonilo, sulfonamido, heterociclilo, alqueno, haloalcoxi, cicloalcoxi, alquenoilo, alcoxycarbonilo, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub>-, amino, (alquil, cicloalquil, aril y/o aril-alquil)amino mono o di-sustituido, o H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>.

Adicionalmente, el término "arilo", como se utiliza en la presente invención, se refiere a un sustituyente aromático que puede ser un solo anillo aromático, o múltiples anillos aromáticos que están fusionados entre sí, enlazados covalentemente, o enlazados a un grupo común, tal como una fracción de metileno o etileno. El grupo de enlazamiento común también puede ser un carbonilo como en benzofenona, u oxígeno como en difenil éter, o nitrógeno como en difenil amina.

Como se utiliza en la presente invención, el término "alcoxi" se refiere a alquil-O-, en donde alquilo se definió aquí anteriormente. Los ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, tert-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi-, ciclohexiloxi- y similares. De preferencia, los grupos alcoxi tienen aproximadamente de 1 a 7, más preferiblemente aproximadamente de 1 a 4 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente invención, el término "acilo" se refiere a un grupo R-C(O)- de 1 a 10 átomos de carbono de una configuración recta, ramificada, o cíclica, o una combinación de las mismas, unido a la estructura progenitora a través de la función carbonilo. Este grupo puede estar saturado o insaturado, y puede ser alifático o aromático. De preferencia, R en el residuo de acilo es alquilo, o alcoxi, o arilo, o heteroarilo. Cuando R es alquilo, entonces la fracción se denomina como un alcanilo. También de preferencia, uno o más átomos de carbono en el residuo de acilo pueden ser reemplazados por nitrógeno, oxígeno, o azufre, siempre que el punto de unión con el progenitor permanezca en el carbonilo. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acetilo, benzoilo, propionilo, isobutirilo, t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y similares. Acilo inferior se refiere a un acilo que contiene de uno a cuatro átomos de carbono.

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

Como se utiliza en la presente invención, el término "carbamoilo" se refiere a H<sub>2</sub>NC(O)-, alquil-NHC(O)-, (alquil)<sub>2</sub>NC(O)-, aril-NHC(O)-, alquil-(aril)-NC(O)-, heteroaril-NHC(O)-, alquil-(heteroaril)-NC(O)-, aril-alquil-NHC(O)-, alquil(aril-alquil)-NC(O)-, y similares.

Como se utiliza en la presente invención, el término "sulfonilo" se refiere a R-SO<sub>2</sub>-, en donde R es hidrógeno, alquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo, heteroaril-alquilo, aril-O-, heteroaril-O-, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, o heterociclilo.

Como se utiliza en la presente invención, el término "sulfonamido" se refiere a alquil-S(O)<sub>2</sub>-NH-, aril-S(O)<sub>2</sub>-NH-, aril-alquil-S(O)<sub>2</sub>-NH-, heteroaril-S(O)<sub>2</sub>-NH-, heteroaril-alquil-S(O)<sub>2</sub>-NH-, alquil-S(O)<sub>2</sub>-N(alquil)-, aril-S(O)<sub>2</sub>-N(alquil)-, aril-alquil-S(O)<sub>2</sub>-N(alquil)-, heteroaril-S(O)<sub>2</sub>-N(alquil)-, heteroaril-alquil-S(O)<sub>2</sub>-N(alquil)- y similares.

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

Como se utiliza en la presente invención, el término "alcanoilo" se refiere a alquil-C(O)-, en donde alquilo se define en la presente invención. Como se utiliza en la presente invención, el término "alquenilo" se refiere un grupo hidrocarbonado de cadena recta o ramificada, que tiene de 2 a 20 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. Los grupos alquenilo de preferencia tienen aproximadamente de 2 a 8 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente invención, el término "alquinilo" se refiere tanto a un grupo alquilo de cadena recta como ramificada, que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono, y que tiene de 2 hasta aproximadamente 8 átomos de carbono. De preferencia, el término alquinilo se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 2 triples enlaces carbono-carbono, y que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

Como se utiliza en la presente invención, el término "alqueniloxi" se refiere a alquenil-O-, en donde alquenilo se define en la presente invención. Como se utiliza en la presente invención, el término "cicloalcoxi" se refiere a cicloalquil-O-, en donde cicloalquilo se define en la presente invención.

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

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

Los ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos incluyen indolilo, dihidroindolilo, benzotiazolilo, benzoxazinilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahidro-quinolinilo, decahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tales como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]-piridinilo), o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, 1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-ilo, dihidroquinazolinilo (tales como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), ftalazinilo y similares.

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

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

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

El término "heteroarilo" también se refiere a un grupo en donde el anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos arilo, cicloalifáticos, o heterociclilo, en donde el radical o el punto de unión está sobre el anillo heteroaromático. Los ejemplos no limitantes incluyen, pero no se limitan a, 1, 2, 3, 5, 6, 7, u 8-indolizínilo, 1, 3, 4, 5,

6, o 7-isoindolilo, 2, 3, 4, 5, 6, o 7-indolilo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8-purinilo, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, o 9-quinolizínico, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8-quinoliilo, 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8-isoquinoliilo, 1, 4, 5, 6, 7, u 8-ftalazínico, 2, 3, 4, 5, o 6-naftiridinilo, 2, 3, 5, 6, 7, u 8-quinazolinilo, 3, 4, 5, 6, 7, u 8-cinolinilo, 2, 4, 6, o 7-pteridinilo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8-4aH carbazolilo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8-carbazolilo, 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9-carbolínico, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, o 10-fenantridinilo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, o 9-acridínico, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, o 9-perimidínico, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, o 10-fenantrolinilo, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, o 9-fenazínico, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, o 10-fenotiazínico, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, o 10-fenoxazínico, 2, 3, 4, 5, 6, o 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10-benzisoquinolinilo, 2, 3, 4, o tieno[2,3-b]furanilo, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, u 11-7H-pirazino[2,3-c]carbazolilo, 2, 3, 5, 6, o 7-2H-furo[3,2-b]piranilo, 2, 3, 4, 5, 7, u 8-5H-pirido[2,3-d]-oxazínico, 1, 3, o 5-1 H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 2,4, o 54H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, 3, 5, u 8-pirazino[2,3-d]piridazínico, 2, 3, 5, o 6-imidazo[2,1-b]tiazolilo, 1, 3, 6, 7, 8, o 9-furo[3,4-c]cinolinilo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, u 11-4H-pirido[2,3-c]carbazolilo, 2, 3, 6, o 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazínico, 7-benzo[b]tienilo, 2, 4, 5, 6, o 7-benzoxazolilo, 2, 4, 5, 6, o 7-bencimidazolilo, 2, 4, 4, 5, 6, o 7-benzotiazolilo, 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, o 9-benzoxapínico, 2, 4, 5, 6, 7, u 8-benzoxazínico, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, u 11-1H-pirroló[1,2-b][2]benzazepínico. Los grupos heteroarilo fusionados típicos incluyen, pero no se limitan a 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8-quinolinilo, 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8-isoquinolinilo, 2, 3, 4, 5, 6, o 7-indolilo, 2, 3, 4, 5, 6, o 7-benzo[b]tienilo, 2, 4, 5, 6, o 7-benzoxazolilo, 2, 4, 5, 6, o 7-bencimidazolilo, 2, 4, 5, 6, o 7-benzotiazolilo.

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

El término "heterocíclico" se refiere además a grupos heterocíclicos como se definen en la presente invención, sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados a partir de los grupos que consisten en los siguientes: alquilo; haloalquilo, hidroxilo (o hidroxilo protegido); halo; oxo, es decir, =O; amino, (alquil, cicloalquil, aril y/o aril-alquil)-amino mono- o di-sustituido tales como alquilamino o dialquilamino; alcoxi; cicloalquilo; alqueno; carboxilo; heterociclooxi, en donde heterociclooxi denota un grupo heterocíclico enlazado a través de un puente de oxígeno; alquil-O-C(O)-; mercapto; HSO<sub>3</sub>; nitro; ciano; sulfamoilo, o sulfonamido; arilo; alquil-C(O)-O-; aril-C(O)-O-; aril-S-; cicloalcoxi; alquenoiloxi; alcocarbonilo; ariloxi; carbamoilo; alquil-S-; alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub>-; formilo, es decir, HC(O)-; aril-alquil-; acilo tal como alcanilo; heterocíclico y arilo sustituido con alquilo, cicloalquilo, alcoxi, hidroxilo, amino, alquil-C(O)-NH-, alquil-amino, dialquilamino, o halógeno.

Como se utiliza en la presente invención, el término "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos, saturados o insaturados, opcionalmente sustituidos, de 3 a 12 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar sustituido por uno o más sustituyentes, tales como alquilo, halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi, alcanilo, acilamino, carbamoilo, alquil-NH-, (alquilo)<sub>2</sub>N-, tiol, tioalquilo, nitro, ciano, carboxilo, alquil-O-C(O)-, sulfonilo, sulfonamido, sulfamoilo, heterocíclico y similares. Los ejemplos de grupos hidrocarbonados monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, y ciclohexenilo, y similares. Los ejemplos de grupos hidrocarbonados bicíclicos incluyen bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]heptilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo y similares. Los ejemplos de grupos hidrocarbonados tricíclicos incluyen adamantilo y similares.

Como se utiliza en la presente invención, el término "sulfamoilo" se refiere a H<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, alquil-NHS(O)<sub>2</sub>-, (alquil)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, aril-NHS(O)<sub>2</sub>-, alquil-(aril)-NS(O)<sub>2</sub>-, (aril)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, heteroaril-NHS(O)<sub>2</sub>-, aril-alquil-NHS(O)<sub>2</sub>-, heteroaril-alquil-NHS(O)<sub>2</sub>-, y similares.

Como se utiliza en la presente invención, el término "ariloxi" se refiere tanto a un grupo --O-arilo como a un grupo --O-heteroarilo, en donde arilo y heteroarilo se definen en la presente invención.

Como se utiliza en la presente invención, el término "halógeno" o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, y yodo.

Como se utiliza en la presente invención, el término "haloalquilo" se refiere a un alquilo como se define en la presente invención, que está sustituido por uno o más grupos halógeno como se define en la presente invención. De preferencia, el haloalquilo puede ser monohaloalquilo, dihaloalquilo, o polihaloalquilo incluyendo perhaloalquilo. Un monohaloalquilo puede tener un yodo, bromo, cloro o flúor dentro del grupo alquilo. Los grupos dihaloalquilo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes grupos halógeno dentro del alquilo. De preferencia, el polihaloalquilo contiene hasta 12, 10, u 8, o 6, o 4, o 3, o 2 grupos halógeno. Los ejemplos no limitantes de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluoroetilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo, y dicloropropilo. Un perhaloalquilo se refiere a un alquilo que tiene todos los átomos de hidrógeno reemplazados con átomos de halógeno.

Como se utiliza en la presente invención, el término "monoalquilamino" se refiere a un grupo amino que está sustituido por un grupo alquilo.

Como se utiliza en la presente invención, el término "dialquilamino" se refiere a un grupo amino que está disustituido por alquilo, en donde los dos grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes, como se define en la presente invención. De preferencia el dialquilamino puede tener el mismo sustituyente alquilo. Los ejemplos no limitantes de dialquilamino incluyen dimetilamino, dietilamino y diisopropilamino.

- 5 Como se utiliza en la presente invención, el término "aril alquilo" es intercambiable por "aril-alquil-", en donde arilo y alquilo se definen en la presente invención.

Como se utiliza en la presente invención, el término "cicloalquil-alquil-" es intercambiable por "cicloalquil alquilo", en donde cicloalquilo, y alquilo se definen en la presente invención.

- 10 Como se utiliza en la presente invención, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular. También, como se utiliza en la presente invención, el término "un isómero óptico" se refiere a cualquiera de las diferentes configuraciones estereoisoméricas que puedan existir para un compuesto dado de la presente invención, e incluye a los isómeros geométricos. Se entiende que se puede unir un sustituyente en un centro quiral de un átomo de carbono. Por consiguiente, la invención incluye a los enantiómeros, diastéromeros, o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares que no se puedan sobreponer una sobre la otra. Una mezcla en proporción 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica donde sea apropiado. Los "diastereoisómeros" son los estereoisómeros que tienen cuando menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema R-S de Cahn-Ingold-Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada átomo de carbono quiral se puede especificar mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta se desconozca, se pueden designar como (+) o (-), dependiendo de la dirección (dextrógira o levógira) en la que gire la luz polarizada en el plano a la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos en la presente invención contienen uno o más centros asimétricos, y por lo tanto, pueden producir lugar a enantiómeros, diastéromeros, y otras formas estereoisoméricas que puedan definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) o (S). La presente invención pretende incluir todos los posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras, y mezclas de compuestos intermedios. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos se pueden preparar utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o se pueden resolver empleando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. También se pretende incluir a todas las formas tautoméricas.

- 35 Como se utiliza en la presente invención, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que no sean biológicamente o de otra manera indeseables. Los ejemplos no limitantes de las sales incluyen las sales de adición de ácida o básica orgánicas e inorgánicas no tóxicas de los compuestos de la presente invención. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o de básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo, o grupos similares a los mismos. Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y con ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares.

- 45 Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; se prefieren particularmente las sales de amonio, potasio, sodio, calcio, y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, y etanolamina. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto progenitor, una fracción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar mediante la reacción de formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato, o similares de Na, Ca, Mg, o K), o mediante la reacción de formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones se llevan típicamente a cabo en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, según sea conveniente. Las listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en

Remington's Pharmaceutical Sciences, 20<sup>a</sup> edición, Mack Publishing Company, Easton, PA, (1985), que se incorpora aquí por referencia.

5 Como se utiliza en la presente invención, el término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensoactivos, antioxidantes, preservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antihongos), agentes isotónicos, agentes que retrasan la absorción, sales, preservantes, fármacos, estabilizantes de fármacos, aglomerantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, colorantes, tales como materiales y combinaciones de los mismos, como lo sabría alguien ordinariamente capacitado en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's  
10 Pharmaceutical Sciences 18<sup>a</sup> edición, Mack Printing Company, 1990, páginas 1289 - 1329, que se incorpora aquí por referencia). Excepto en la medida en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

15 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la presente invención se refiere a una cantidad del compuesto de la presente invención que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, o que disminuirá los síntomas, o que hará más lento o retrasará el progreso de la enfermedad, o evitará una enfermedad, etc. En una forma de realización preferida, la "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad que inhibe o reduce la expresión o la actividad de la CETP.

20 Como se utiliza en la presente invención, el término "sujeto" se refiere a un animal. De preferencia, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En una forma de realización preferida, el sujeto es un ser humano.

Como se utiliza en la presente invención, el término "un trastorno" o "una enfermedad", se refiere a cualquier desarreglo o anomalía de función; un estado físico o mental patológico. Véase Dorland's Illustrated Medical Dictionary, (W.B. Saunders Co. 27<sup>a</sup> Edición, 1988).

25 Como se utiliza en la presente invención, el término "inhibición" o "que inhibe" se refiere a la reducción o supresión de una condición, síntoma, o trastorno o enfermedad dada, o a una disminución significativa en la actividad básica de una actividad o proceso biológico. De preferencia, la condición o síntoma o trastorno o enfermedad es mediada por la actividad de CETP, o sensibilidad a la inhibición de la CETP.

30 Como se utiliza en la presente invención, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una forma de realización, a disminuir la enfermedad o el trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra forma de realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a disminuir cuando menos un parámetro físico, el cual puede no ser discernible por el paciente. En aún otra forma de realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En todavía otra forma de realización, "tratar" o "tratamiento" se  
35 refiere a la prevención o el retraso del inicio o el desarrollo o el progreso de la enfermedad o del trastorno.

40 Como se utiliza en la presente invención, el término "un", "uno", "una", "el", "la" y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones) se debe interpretar que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en la presente invención, o que sea claramente contradicho por el contexto. La mención de los intervalos de valores en la presente invención meramente pretenden servir como un método resumido de referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo. A menos que se indique de otra cosa en la presente invención, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en la presente invención. Todos los métodos descritos en la presente invención se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique otra cosa en la presente invención, o bien se contradiga claramente por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o la  
45 expresión que sirve de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado en la presente invención, pretende simplemente iluminar mejor la invención, y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera. Ninguna expresión en la memoria descriptiva debe ser interpretada como indicativa de ningún elemento esencial no reivindicado para la práctica de la invención.

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

50 R1 es heterociclilo, arilo, alcoxicarbonilo, alcanoililo, o alquilo, en donde cada heterociclilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, haloalquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxilo, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub>-, cicloalquilo, alquenoilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoilo, alcoxicarbonilo, carbamoilo, alquil-S--, alquil-SO--, alquil-SO<sub>2</sub>--, amino, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>--, alcanoililo, o heterociclilo; y en donde cada alcanoililo, alcoxicarbonilo, o alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de hidroxilo, halógeno, nitro, carboxilo,



tiol, ciano,  $\text{HSO}_3^-$ , cicloalquilo, alquenoilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquil-S $^-$ , alquil-SO $^-$ , alquil-SO $_2^-$ , amino,  $\text{H}_2\text{N-SO}_2^-$ , alcanilo, o heterociclilo;

R2 es alquilo;

R3 es R8-O-C(O) $^-$ , (R8)(R9)N-C(O) $^-$ , R8-C(O) $^-$ , R8-S(O) $_2^-$ , alquilo, cicloalquilo, o aril-alquil-;

5 R4 o R5 son, independientemente uno del otro, hidrógeno, aril-alquil-, cicloalquil-alquil- o heteroaril-alquil-, en donde cada arilo, cicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, haloalquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tior, ciano,  $\text{HSO}_3^-$ , cicloalquilo, alquenoilo, alcoxi, halo-alcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alcoxycarbonilo, alquil-S $^-$ , alquil-SO $^-$ , alquil-SO $_2^-$ , amino, (alquilo, cicloalquilo, arilo y/o aril-alquilo)-amino mono- o di-sustituido;  $\text{H}_2\text{N-SO}_2^-$ , o alcanilo;

10 R6 y R7 son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, dialquilamino, o alcoxi; o

R6 es arilo, o heteroarilo;

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

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un isómero óptico del mismo; o una mezcla de isómeros ópticos.

15 Las definiciones preferidas para R1

De preferencia, R1 es heterociclilo, arilo, alcoxycarbonilo, alcanilo, o alquilo, en donde cada heterociclilo o arilo está

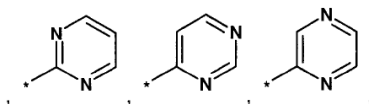
opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, haloalquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tior, ciano,  $\text{HSO}_3^-$ , cicloalquilo, alquenoilo, alcoxi- cicloalcoxi, alquenoiloxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquil-S $^-$ , alquil-SO $^-$ , alquil-SO $_2^-$ , amino,  $\text{H}_2\text{N-SO}_2^-$ , alcanilo, o heterociclilo; y en donde cada

20 alcanilo, alcoxycarbonilo, o alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tior, ciano,  $\text{HSO}_3^-$ , cicloalquilo, alquenoilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquil-S $^-$ , alquil-SO $^-$ , alquil-SO $_2^-$ , amino,  $\text{H}_2\text{N-SO}_2^-$ , alcanilo, o heterociclilo. Más preferiblemente, R1 es heterociclilo, tal como heteroarilo, alcanilo, o alcoxycarbonilo, en donde cada heterociclilo

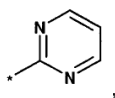
25 está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tior, ciano,  $\text{HSO}_3^-$ , cicloalquilo, alquenoilo, alcoxi, cicloalcoxi, alquenoiloxi, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquil-S $^-$ , alquil-SO $^-$ , alquil-SO $_2^-$ , amino,  $\text{H}_2\text{N-SO}_2^-$ , alcanilo, o heterociclilo, más preferiblemente alquilo, hidroxilo, halógeno, carboxi, alcoxi, amino, alcanilo, o heterociclilo. Los ejemplos preferidos para el sustituyente de

30 heterociclilo de la fracción heterociclilo para R1 es un anillo de 5 a 6 miembros, preferiblemente completamente saturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado a partir de O, N o S, más preferiblemente N, lo más preferiblemente es morfolinilo.

Un significado preferido de la variable R1 es heteroarilo como se representa preferiblemente mediante las fórmulas:



o piridilo, especialmente



35 que están cada uno sustituidos o no sustituidos por alquilo C $_1$  - C $_4$ , especialmente metilo, o halógeno, especialmente Br, o es alcoxycarbonilo C $_1$  - C $_4$ , alquilcarbonilo C $_1$  - C $_4$ , o es heterociclilo tal como piperidilo, piperazinilo, o morfolinilo, en especial morfolinilo.

Definiciones preferidas para R2

De preferencia, R2 es alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada como se define en la presente invención. Los ejemplos incluyen metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, isobutilo, n-butilo, o sec-butilo, más preferiblemente etilo o isobutilo, lo más preferible etilo.

Definiciones preferidas para R3

- 5 De preferencia R3 es alquil-O-C(O)--, cicloalquil-O-C(O)--, aril-alquil-O-C(O)--, (alquil)<sub>2</sub>N-C(O)--, alcanoilo, aril-alquil-C(O)-, alquil-S(O)<sub>2</sub>--, aril-S(O)<sub>2</sub>--, alquilo, o aril-alquil-

Los ejemplos preferidos de alquil-O-C(O)-- incluyen fracciones en donde el alquilo se selecciona a partir de alquilo de C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada, de preferencia ramificada, como se define en la presente invención, tal como metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, o tert-butilo, lo más preferiblemente isopropilo.

- 10 Los ejemplos preferidos de cicloalquil-O-C(O)-- incluyen las fracciones donde el cicloalquilo se selecciona a partir de cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>12</sub>, como se define en la presente invención, tal como ciclohexilo o adamantilo.

Los ejemplos preferidos de aril-alquil-O-C(O)-- incluyen las fracciones donde arilo se selecciona a partir de arilo C<sub>6</sub> a C<sub>20</sub>, como se define en la presente invención, tal como fenilo o naftilo, más preferiblemente fenilo. Los ejemplos preferidos de aril-alquil- incluyen bencilo, fenetilo, más preferiblemente bencilo.

- 15 Los ejemplos preferidos de (alquilo)<sub>2</sub>N-C(O)-- incluyen las fracciones donde el alquilo se selecciona a partir de alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada, de preferencia de cadena recta, como se define en la presente invención, tal como metilo, etilo, isopropilo isobutilo, o tert-butilo, más preferiblemente metilo, o etilo.

Los ejemplos preferidos de alcanoilo incluyen las fracciones en donde el alquilo se selecciona a partir de alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada, de preferencia ramificada, como se define en la presente invención, tal como metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, o tert-butilo, más preferiblemente tert-butilo.

- 20 Los ejemplos preferidos de aril-alquil-C(O)-- incluyen las fracciones en donde el arilo se selecciona a partir de arilo de C<sub>6</sub> - C<sub>20</sub>, como se define en la presente invención, tal como fenilo o naftilo, más preferiblemente fenilo. Los ejemplos preferidos de aril-alquil- incluyen bencilo, fenetilo, más preferiblemente bencilo.

Los ejemplos preferidos de alquil-S(O)<sub>2</sub>-- incluyen las fracciones en donde el alquilo se selecciona a partir de alquilo de C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada, de preferencia ramificada, como se define en la presente invención, tal como metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, o tert-butilo más preferiblemente metilo.

- 25 Los ejemplos preferidos de aril-S(O)<sub>2</sub>-- incluyen las fracciones en donde el arilo se selecciona a partir de arilo C<sub>6</sub> a C<sub>20</sub>, como se define en la presente invención, tal como fenilo o naftilo, más preferiblemente fenilo.

Los ejemplos preferidos de alquilo incluyen las fracciones en donde el alquilo se selecciona a partir de alquilo C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> de cadena recta o ramificada, de preferencia ramificada, como se define en la presente invención, tal como metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, o tert-butilo.

- 30 Los ejemplos preferidos de aril-alquil- incluyen las fracciones en donde el arilo se selecciona a partir de arilo C<sub>6</sub> a C<sub>20</sub>, como se define en la presente invención, tal como fenilo o naftilo, más preferiblemente fenilo. Los ejemplos preferidos de aril-alquil- incluyen bencilo. fenetilo, más preferiblemente bencilo.

Los ejemplos preferidos de aril-alquil- incluyen las fracciones en donde el arilo se selecciona a partir de arilo C<sub>6</sub> a C<sub>20</sub>, como se define en la presente invención, tal como fenilo o naftilo, más preferiblemente fenilo. Los ejemplos preferidos de aril-alquil- incluyen bencilo. fenetilo, más preferiblemente bencilo.

- 35 Lo más preferiblemente, R3 es alquil-O-C(O)- como se define en la presente invención.

Las definiciones preferidas para R4 y R5

- 40 De preferencia R4 o R5 son independientemente uno del otro hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, cicloalquil-alquil- o heteroaril-alquil-, más preferiblemente hidrógeno, aril-alquil-, cicloalquil-alquil- o heteroaril-alquil-, en donde cada alquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub>--, cicloalquilo, alquenoilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, alquenoilo, alcocarbonilo, alquil-S--, alquil-SO--, alquil-SO<sub>2</sub>--, amino, (alquil, cicloalquil, aril y/o aril-alquil-)amino mono o di-sustituido; H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>--, o alcanoilo, y en donde cada arilo, cicloalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, haloalquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub>--, cicloalquilo, alquenoilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, alquenoilo, alcocarbonilo, alquil-S--, alquil-SO--, alquil-SO<sub>2</sub>--, amino, (alquil, cicloalquil, aril y/o aril-alquil-)amino mono o di-sustituido; H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>--, o alcanoilo.

Más preferiblemente R4 o R5 son, independientemente uno del otro, hidrógeno, bencilo, o cicloalquil-CH<sub>2</sub>--, en donde cada bencilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir

de alquilo, haloalquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano,  $\text{HSO}_3^-$ , alcoxi, haloalcoxi, amino, (alquil, cicloalquil, aril y/o aril-alquilo-) amino mono o di-sustituido;  $\text{H}_2\text{N-SO}_2^-$ , o alcanilo.

En una forma de realización, uno de R4 y R5, de preferencia R5, es hidrógeno, y el otro, de preferencia R4, es un grupo como se define en la presente diferente de hidrógeno.

5 En otra forma de realización, tanto R4 como R5 son hidrógeno.

Lo más preferiblemente, R4 es bencilo. También se prefiere que, en este caso, R5 sea hidrógeno.

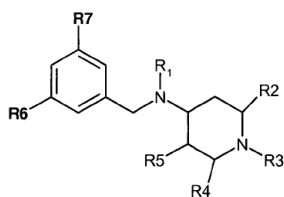
Las definiciones preferidas para R6 y R7

De preferencia, R6 y R7 son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, o alcoxi. Más preferiblemente, R6 y R7 son independientemente hidrógeno, alquilo, o haloalquilo, tales como trifluorometilo.

10 En una forma de realización, uno de R6 y R7 es hidrógeno, y el otro es un grupo como se define en la presente diferente de hidrógeno.

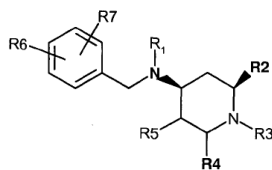
En otra forma de realización preferida, tanto R6 como R7 son iguales, y son como se definen en la presente invención, lo más preferiblemente trifluorometilo.

Las posiciones de R6 y R7 sobre el anillo de fenilo son de preferencia como siguen:

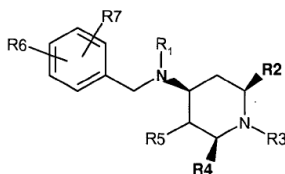


15  
20  
Cualquier átomo de carbono asimétrico sobre los compuestos de la presente invención puede estar presente en la configuración (R), (S) o (R, S), de preferencia en la configuración (R) o (S). Los sustituyentes en los átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presentes en la forma cis (Z) o trans (E). Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de uno de los posibles isómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos, o mezclas de los mismos.

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



25 en particular:



Cualquiera de las mezclas resultantes de isómeros puede ser separada con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

5 Cualquiera de los racematos resultantes de los productos finales o de los compuestos intermedios se pueden resolver en los antípodas ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, la fracción piperidina se puede emplear de esta manera para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-0,0'-p-toluoltartárico, ácido mandélico, ácido málico, o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también se pueden resolver mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida a alto rendimiento (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

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

15 Cuando está presente un grupo básico en los compuestos de la presente invención, los compuestos se pueden convertir en sales de adición ácida de los mismos, en particular, en sales de adición ácida con la fracción imidazolilo de la estructura, de preferencia sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estas se forman con ácidos inorgánicos o con ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o halohídrico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos carboxílicos, tales como ácidos alcano carboxílicos (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>), los cuales, por ejemplo, están sustituidos o no sustituidos por halógeno, por ejemplo, ácido acético; tal como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, maleico o fumárico; tal como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico, o cítrico; tales como los aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico; ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos alquil sulfónicos (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>), por ejemplo, ácido metano-sulfónico; o ácidos arilsulfónicos que están sustituidos o no sustituidos, por ejemplo, por halógeno. Se prefieren las sales formadas con ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, y ácido maleico.

25 Cuando un grupo ácido está presente en los compuestos de la presente invención, los compuestos se pueden convertir en sales con bases farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen sales de metal alcalino, como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio; sales de amonio con bases orgánicas, por ejemplo, sales de trimetilamina, sales de dietilamina, sales de tris-(hidroximetil)-metilamina, sales de dicitlohexilamina, y sales de N-metil-D-glucamina; sales con aminoácidos como arginina, lisina, y similares. Las sales se pueden formar empleando métodos convencionales, convenientemente en presencia de un solvente etéreo o alcohólico, tal como un alcohol inferior. A partir de las soluciones de este último, se pueden precipitar las sales con éteres, por ejemplo, dietil éter. Las sales resultantes se pueden convertir en los compuestos libres mediante tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también se pueden utilizar para purificación de los compuestos obtenidos.

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

40 La presente invención también proporciona profármacos de los compuestos de la presente invención, que se convierten *in vivo* en los compuestos de la presente invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de una acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo, y similares, en un compuesto de esta invención después de la administración del profármaco a un sujeto. La idoneidad y las técnicas involucradas en la elaboración y utilización de los profármacos son bien conocidas por aquellos capacitados en el arte. Los profármacos se pueden dividir conceptualmente en dos categorías no exclusivas: profármacos bioprecursores y profármacos portadores. Véase *The Practice of Medicinal Chemistry*, capítulos 31 - 32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001). Generalmente, los profármacos bioprecursores son compuestos inactivos o que tienen baja actividad, en comparación con el correspondiente compuesto farmacéutico activo, que contiene uno o más grupos protectores, y se convierten en una forma activa por metabolismo o solvólisis. Tanto la forma farmacéutica activa como cualquiera de los productos metabólicamente liberados deben tener una toxicidad aceptablemente baja. Típicamente, la formación de un compuesto farmacéutico activo involucra un proceso metabólico o una reacción que es una de los siguientes tipos:

50 1. Reacciones de oxidación, tales como oxidación de un alcohol, carbonilo, y funciones ácidas, hidroxilación de átomos de carbono alifáticos, hidroxilación de átomos de carbono alicíclicos, oxidación de átomos de carbono aromáticos, oxidación de dobles enlaces carbono-carbono, oxidación de grupos funcionales que contienen nitrógeno, oxidación de silicio, fósforo, arsénico, y azufre, N-desalquilación oxidativa, O- y S-desalquilación oxidativa, desaminación oxidativa, así como otras reacciones oxidativas.

55 2. Reacciones de reducción, tales como la reducción de grupos carbonilo, la reducción de grupos alcohólicos y dobles enlaces carbono-carbono, la reducción de grupos funcionales que contienen nitrógeno, y otras reacciones de reducción.

3. Reacciones sin cambio en el estado de oxidación, tales como hidrólisis de ésteres y éteres, disociación hidrolítica de enlaces sencillos carbono-nitrógeno, disociación hidrolítica de heterociclos no aromáticos, hidratación y deshidratación en enlaces múltiples, nuevos enlaces atómicos resultantes de reacciones de deshidratación, deshalogenación hidrolítica, remoción de moléculas de haluro de hidrógeno, y otras de tales reacciones.

5 Los profármacos portadores son compuestos farmacéuticos que contienen una fracción de transporte, por ejemplo, que mejoran la absorción y/o el suministro localizado a un sitio(s) de acción. Deseablemente, para tal profármaco portador, el enlace entre la fracción del fármaco y la fracción de transporte es un enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto farmacéutico, y cualquier fracción de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para los profármacos donde se pretende que la fracción de transporte mejore la absorción, típicamente la liberación de la fracción de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una fracción que proporcione una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras fracciones, tales como ciclodextrinas. Véase Cheng y colaboradores, Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Numero 20040077595, con número de Serie 10/656,838, incorporada aquí por referencia. Tales profármacos portadores son a menudo convenientes para los fármacos administrados en forma oral. Los profármacos portadores pueden, por ejemplo, ser utilizados para mejorar una o más de las siguientes propiedades: mayor lipofiliencia, mayor duración de los efectos farmacológicos, mayor especificidad del sitio, menor toxicidad y reacciones adversas, y/o mejora en la formulación del fármaco (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisicoquímica indeseable). Por ejemplo, se puede incrementar la lipofiliencia mediante la esterificación de los grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos, o de grupos ácido carboxílicos con alcoholes, por ejemplo, alcoholes alifáticos. Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry*, capítulos 31 - 32, Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, CA, 2001.

25 Los ejemplos de profármacos son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados S-acilo y O-acilo de tioles, alcoholes o fenoles, en donde acilo tiene un significado como se define en la presente invención. Se prefieren los derivados de éster farmacéuticamente aceptables que se pueden convertir mediante solvolisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico progenitor, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono o di-sustituídos, tales como los ésteres de alquilo inferior de  $\omega$ -(amino, mono o di-alquilamino inferior, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, los ésteres de alquilo inferior de  $\alpha$ -(alcanoiloxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, o di-alquilaminocarbonilo inferior), tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares, convencionalmente utilizados en el arte. Además, las aminas han sido enmascaradas como derivados sustituidos por arilcarboniloximetilo que son escindidos por esterases *in vivo*, liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol, y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. La Patente Europea Numero EP 039.051 (Sloan y Little) da a conocer profármacos de ácido hidroxámico a base de Mannich, su preparación, y uso.

En vista de la estrecha relación entre los compuestos, los compuestos en la forma de sus sales, y los profármacos, cualquier referencia a los compuestos de la presente invención se debe entender para referirse también a los correspondientes profármacos de los compuestos de la presente invención, como sea apropiado y conveniente.

40 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también se pueden obtener en la forma de sus hidratos, o pueden incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

Los compuestos de la presente invención tienen valiosas propiedades farmacológicas. Los compuestos de la presente invención son útiles como inhibidores para la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP). CETP es un glicopéptido de 74 kD, es secretada por el hígado, y es un participante clave para facilitar la transferencia de lípidos entre las diferentes lipoproteínas en el plasma. La función primaria de la CETP colesterol es redistribuir los ésteres colesterol (CE) y los triglicéridos entre las lipoproteínas. Véase Assmann, G y colaboradores, "HDL cholesterol and protective factors in atherosclerosis", *Circulation*, 109: 1118 - 1114 (2004). Debido a que la mayoría de los triglicéridos en plasma se originan en las VLDL, y a que la mayoría de los CE se forman en las partículas de HDL en la reacción catalizada por lecitina:colesterol acetiltransferasa, la actividad de la CETP resulta en una transferencia neta de masa de triglicéridos desde las VLDL hasta las LDL y las HDL, y una transferencia neta de masa de los CE desde las HDL hasta las VLDL y las LDL. Por consiguiente, la CETP disminuye potencialmente los niveles de HDL-C, aumenta los niveles de LDL-colesterol (LDL-C), y reduce el tamaño de las partículas de HDL y LDL, y la inhibición de la CETP podría ser una estrategia terapéutica para elevar el HDL-colesterol (HDL-C), tener un impacto favorable sobre el perfil de la lipoproteína, y reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención como inhibidores de la CETP son útiles para la retrasar el progreso y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad que sea mediada por CETP, o sensible a la inhibición de la CETP. Los trastornos, condiciones, y enfermedades que pueden ser tratadas con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, hiperlipidemia, arterioesclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía

coronaria, vasculopatía coronaria, angina, isquemia, isquemia cardiaca, trombosis, infarto cardiaco tal como infarto de miocardio, embolia, enfermedad vascular periférica, lesión por reperfusión, restenosis por angioplastia, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones vasculares diabéticas, obesidad, infección, o embrionación del óvulo del esquistosoma, o endotoxemia etc.

5 Adicionalmente, la presente invención proporciona:

- un compuesto de la presente invención como se describe aquí más arriba, para utilizarse como un medicamento;

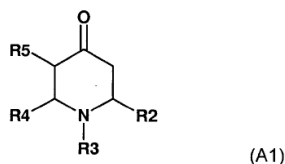
- el uso de un compuesto de la presente invención como se describe aquí mas arriba, para la preparación de una composición farmacéutica para retrasar el progreso y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada por la CETP, o sensible a la inhibición de la CETP.

10 - el uso de un compuesto de la presente invención como se describe aquí más arriba, para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso del progreso y/o tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada a partir de hiperlipidemia, arterioesclerosis, aterosclerosis, vasculopatía periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, vasculopatía coronaria, angina, isquemia, isquemia cardiaca, trombosis, infarto cardiaco tal como infarto de miocardio, embolia, vasculopatía periférica, lesión por reperfusión, restenosis por angioplastia, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones vasculares diabéticas, obesidad, o endotoxemia, etc.

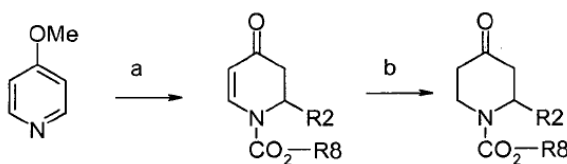
Los compuestos de la formula (I) se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en las siguientes secciones.

20 En términos generales, los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos generales y esquemas. En todos estos Esquemas, las variantes R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 y R8 tienen el significado expuesto aquí a menos que se defina de otra manera.

1. Procedimiento general A: utilizando piperidona A1



25 1.1. Ruta A1 cuando R4 y R5 son hidrógeno:



a-1: ClCO<sub>2</sub>R8; luego R2Mx, o

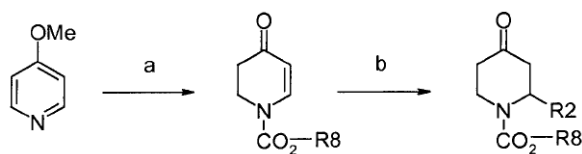
a-2: ClCO<sub>2</sub>Ph; luego R2Mx; luego KOR8, o

a-3: Para R8 =t-Bu, a-2 o Boc<sub>2</sub>O; luego R2Mx

30 en donde R8 es como se define en la presente invención, por ejemplo, t- Bu, i-Pr, Bn, 2,2,2-tricloro-etilo, alilo, Mx es, por ejemplo, MgBr, MgI, MgCl, Li, también en combinación con ZnCl<sub>2</sub>.

En el paso b) se pueden emplear condiciones estándar para las reducciones en las posiciones 1,4, tales como Mg, alcohol; CeCl<sub>3</sub>,. NaBH<sub>4</sub> o hidrogenación catalítica.

1.2. Ruta AII cuando R4 y R5 son hidrógeno:



a-1:  $\text{ClCO}_2\text{R}_8$ ; luego agente hidruro, o

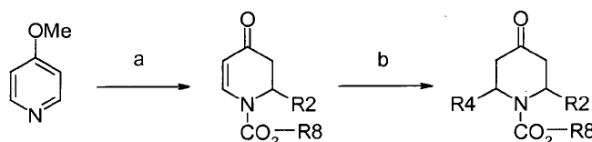
a-2:  $\text{ClCO}_2\text{Ph}$ ; luego agente hidruro; luego  $\text{KOR}_8$ , o

a-3: Para  $\text{R}_8 = \text{t-Bu}$ , a-2 o  $\text{Boc}_2\text{O}$ ; luego agente hidruro

- 5 en donde  $\text{R}_8$  es como se define en la presente invención, por ejemplo, t-Bu, i-Pr, Bn, 2,2,2-tricloroetilo, alilo. Los agentes hidruro adecuados que se pueden utilizar son tales como  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{NaBH}_4$ , o  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{K}(\text{O}i\text{Pr})_3\text{BH}$ ,  $\text{NaB}[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5]_3\text{H}$ , o  $\text{NaAlH}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ .

En el paso b) se emplean condiciones estándar para adiciones en las posiciones 1,4 tales como  $\text{R}_2\text{MgX}$  ( $\text{X} =$  halógeno),  $\text{CuI}$  o  $\text{R}_2\text{Zn}$ , catalizador especie de  $\text{Cu}$ .

- 10 1.3. Ruta AIII cuando  $\text{R}_5$  es hidrógeno:



a-1:  $\text{ClCO}_2\text{R}_8$ ; luego  $\text{R}_2\text{Mx}$ , o

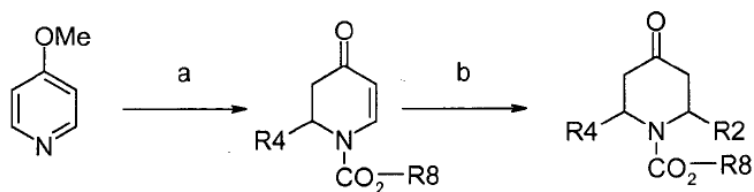
a-2:  $\text{ClCO}_2\text{Ph}$ ; luego  $\text{R}_2\text{Mx}$ ; luego  $\text{KOR}_8$ , o

a-3: Para  $\text{R}_8 = \text{t-Bu}$ , a-2 o  $\text{Boc}_2\text{O}$ ; luego  $\text{R}_2\text{Mx}$

- 15 en donde  $\text{R}_8$  es como se define en la presente invención, por ejemplo, t-Bu, i-Pr, Bn, 2,2,2-tricloroetilo, alilo,  $\text{Mx}$  es, por ejemplo,  $\text{MgBr}$ ,  $\text{MgI}$ ,  $\text{MgCl}$ ,  $\text{Li}$ , también combinación con  $\text{ZnCl}_2$ .

En el paso b) se emplean condiciones estándar para adiciones en posiciones 1,4 tales como  $\text{R}_4\text{MgX}$  ( $\text{X} =$  halógeno),  $\text{CuI}$  o  $\text{R}_4\text{Zn}$ , catalizador especie de  $\text{Cu}$ .

- 1.4. Ruta AIV cuando  $\text{R}_5$  es hidrógeno:



a-1:  $\text{ClCO}_2\text{R}_8$ ; luego  $\text{R}_4\text{Mx}$ , o

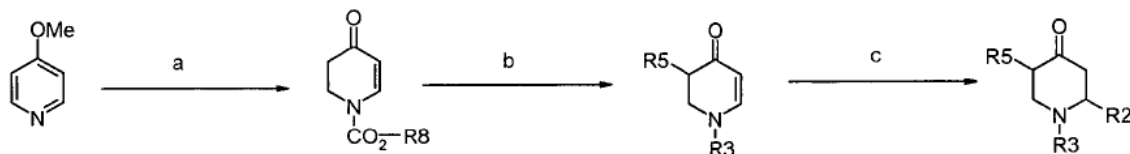
a-2:  $\text{ClCO}_2\text{Ph}$ ; luego  $\text{R}_4\text{Mx}$ ; luego  $\text{KOR}_8$ , o

a-3: Para  $\text{R}_8 = \text{t-Bu}$ , a-2 o  $\text{Boc}_2\text{O}$ ; luego  $\text{R}_4\text{Mx}$

- 25 en donde  $\text{R}_8$  es como se define en la presente invención, por ejemplo, t-Bu, i-Pr, Bn, 2,2,2-tricloroetilo, alilo,  $\text{Mx}$  es, por ejemplo,  $\text{MgBr}$ ,  $\text{MgI}$ ,  $\text{MgCl}$ ,  $\text{Li}$ , también en combinación con  $\text{ZnCl}_2$ .

En el paso b) se emplean condiciones convencionales para adiciones en posiciones 1,4 tales como  $\text{R}_2\text{MgX}$  ( $\text{X} =$  halógeno),  $\text{CuI}$  o  $\text{R}_2\text{Zn}$ , catalizador de especie de  $\text{Cu}$ .

1.5. Ruta AV cuando R4 es hidrógeno:



a-1: ClCO<sub>2</sub>R8 luego agente hidruro, o

R3 = CO<sub>2</sub>R8 o p. ej. CH<sub>2</sub>Ph

R3 = CO<sub>2</sub>R8 o p. ej. CH<sub>2</sub>Ph

5 a-2: ClCO<sub>2</sub>Ph; luego agente hidruro; luego KR8, o



a-3: para R8 = t-Bu, a2 o Boc<sub>2</sub>O; luego agente hidruro

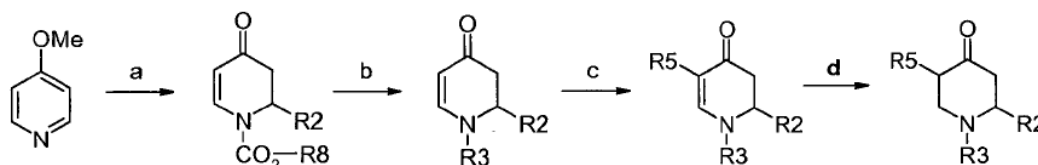
en donde R8 es como se define en la presente invención. Los agentes hidruro adecuados que se pueden utilizar son tales como NaBH(OAc)<sub>3</sub>, NaBH<sub>3</sub> CN, NaBH<sub>4</sub>, o LiBH<sub>4</sub>, K(OiPr)<sub>3</sub>BH, NaB[CH(CH<sub>3</sub>)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sub>3</sub>H, o NaAlH(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

10 En el paso b) se emplean condiciones estándar para alquilaciones, tales como base una fuerte y un haluro LDA, R5X o LHMDs o KHMDS, R5X (X = halógeno o OMs, OTs, OTf).

En el paso c) se emplean condiciones estándar para las adiciones en las posiciones 1,4 tales como R<sub>2</sub>MgX (X = halógeno), CuI o R<sub>2</sub>Zn, catalizador de especie de Cu.

15 La conversión de R3 se puede efectuar mediante la manipulación estándar de grupos funcionales como es bien conocido en el arte, o como se describe específicamente en la presente invención.

1.6. Ruta AVI cuando R4 es hidrógeno:



a-1: ClCO<sub>2</sub>R8; luego R<sub>2</sub>Mx, o

a-2: ClCO<sub>2</sub>Ph; luego R<sub>2</sub>Mx; luego KOR8, o

20 a-3: Para R8 = t-Bu, a-2 o Boc<sub>2</sub>O; luego R<sub>2</sub>Mx

en donde R8 y R3 son como se definen en la presente invención; Mx es, por ejemplo, MgBr, MgI, MgCl, Li, también en combinación con ZnCl<sub>2</sub>.

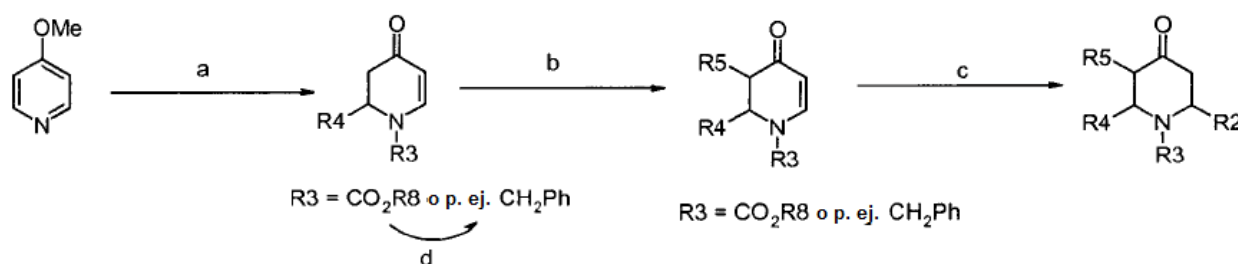
En el paso b) la conversión de R3 se puede efectuar mediante manipulación estándar de grupos funcionales como es bien conocido en el arte, o como se describe específicamente en la presente invención.

25 En el paso c) se emplean condiciones estándar para alquilaciones enamina, tales como R5X (X = halógeno u OM, OT, OTf); calor; o I<sub>2</sub> y el uso de una base para formar yoduro de vinilo seguido por condiciones de acoplamiento cruzado, tales como Suzuki, Stille, Negishi o Kumada como se describe, por ejemplo, en los libros de texto convencionales.

30 En el paso d) se pueden emplear condiciones estándar para las reducciones en las posiciones 1,4, tales como Mg, alcohol; CeCl<sub>3</sub>, NaBH<sub>4</sub>, o hidrogenación catalítica.

1.7. Ruta AVII:





a-1:  $ClCO_2R8$ ; luego  $R4Mx$ , o

a-2:  $ClCO_2Ph$ ; luego  $R4Mx$ ; luego  $KOR8$ , o

a-3: Para  $R8 = t-Bu$ . a-2 o  $Boc_2O$ ; luego  $R4Mx$

- 5 en donde  $R8$  y  $R3$  son como se definen en la presente invención;  $Mx$  es, por ejemplo,  $MgBr$ ,  $MgI$ ,  $MgCl$ ,  $Li$ , también en combinación con  $ZnCl_2$ .

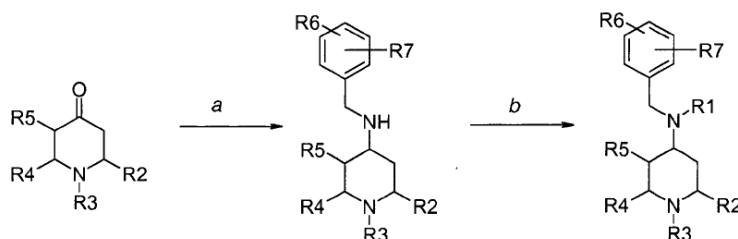
En el paso b) se emplean condiciones estándar para alquilaciones, tales como base fuerte y un haluro; por ejemplo,  $LDA$ ,  $R4X$  o  $LHMDS$  o  $KHMDS$ ,  $R4X$  ( $X =$  halógeno u  $OMs$ ,  $OTs$ ,  $OTf$ ).

- 10 En el paso c) se emplean condiciones estándar para adiciones en las posiciones 1,4, tales como  $R5MgX$  ( $X =$  halógeno),  $CuI$  o  $R5_2Zn$ , catalizador de especie de  $Cu$ .

En el paso d) la conversión de  $R3$  se puede efectuar mediante manipulación estándar de grupos funcionales como es bien conocido en el arte, o como se describe específicamente en la presente invención.

Utilizando cualquiera de las rutas AI a AVII anteriores, se puede convertir la piperidona A1 en el compuesto de fórmula (I) utilizando una de las rutas AVIII, AIX o AX mostradas a continuación.

- 15 1.8. Ruta AVIII:

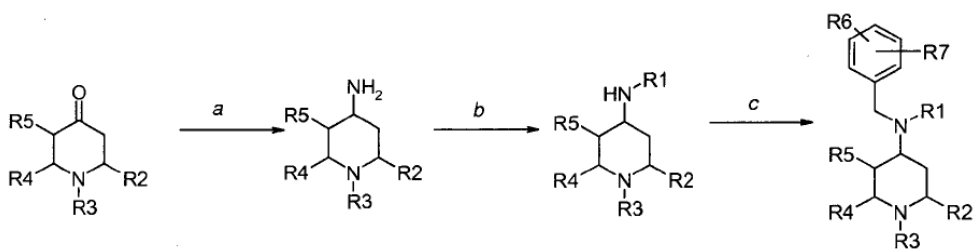


- 20 En el paso a) se emplean métodos estándar para aminación reductiva, tales como  $ArCH_2NH_2$ , reactivo de hidruro [por ejemplo,  $NaBH(OAc)_3$ ,  $NaBH_3CN$ ,  $NaBH_4$ ,  $LiBH_4$ ,  $BH_3$ , picolinoborano, complejo de borano-piridina]; o  $Ti(OiPr)_4$ ; luego reactivo de hidruro tal como  $NaBH(OAc)_3$ ,  $NaBH_3CN$ ,  $NaBH_4$ ,  $LiBH_4$ , borano, picolinoborano, complejo de borano-piridina,  $LiAlH_4$ , 9-BBN, borano Alpine®,  $LiB(s-Bu)_3H$ ,  $LiB(Sia)_3H$ ; o formación de imina catalizada o no catalizada por ácido seguido por reducción por agentes de hidruro (véase más arriba).

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

- 25 El grupo  $R3$  se puede modificar en una etapa apropiada para tener la definición deseada, como se expone en las reivindicaciones, ya sea la química estándar de grupos protectores de nitrógeno, como se conoce en el arte, o bien como se describe en la presente invención.

1.9. Ruta AIX:



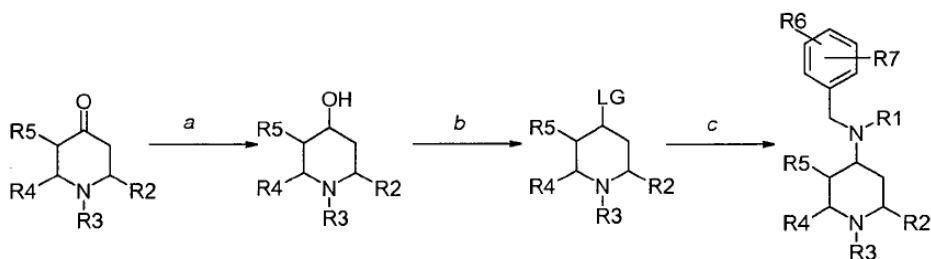
En el paso a) se emplean métodos estándar para la introducción de la amina primaria, tales como utilizando:

- un equivalente de  $\text{NH}_3$  [por ejemplo,  $\text{NH}_3/\text{EtOH}$ ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{NH}_4\text{OH}$ ], un reactivo de hidruro [por ejemplo,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  o una combinación de  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  con agentes de hidruro tales como  $\text{NaBH}_4$ ]
- 5    • i) ya sea tratamiento simultáneo con, o tratamiento por pasos a través de la formación de imina con  $\text{BnNH}_2$ , un reactivo de hidruro (véase más arriba), ii) hidrogenación catalítica
- un tratamiento con  $\text{BnNH}_2$  bajo condiciones de hidrogenación catalítica
- i) ya sea tratamiento simultáneo con o tratamiento por pasos a través de la formación de imina con  $\text{PMBNH}_2$ , reactivo de hidruro (véase más arriba), ii)  $\text{CAN}$  o  $\text{DDQ}$  (desbencilación oxidativa) o  $\text{TFA}$
- 10   • i) ya sea tratamiento simultáneo con o tratamiento por pasos a través de la formación de imina con  $\text{Ph}_2\text{CHNH}_2$  (benzhidrilamina), reactivo de hidruro (véase más arriba), ii) desprotección con  $\text{TFA}/\text{Et}_3\text{SiH}$  o hidrogenación catalítica
- i)  $\text{RONH}_2$  [formación de oxima], ii)  $\text{Na}$  o  $\text{BH}_3$  o hidrogenación catalítica (por ejemplo,  $\text{Ra-Ni}$ ,  $\text{Pd-C}$ ,  $\text{Pt-C}$ ) [reducción de oxima] por lo cual R es, por ejemplo bencilo, p-metoxibencilo, o alilo.
- 15   • i) un reactivo de hidruro [reducción hasta alcohol], ii) condiciones de Mitsunobu utilizando  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{DEAD}$ , anión  $\text{N}_3$  o mesilación con  $\text{MsCl}$  y base, luego anión  $\text{N}_3$  o bromación con condiciones tales como  $\text{NBS}/\text{PPh}_3$ ,  $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$  luego anión  $\text{N}_3$  o  $\text{PBr}_3/\text{PPh}_3$ , luego anión  $\text{N}_3$ , iii)  $\text{PR}_3$  o hidrogenación catalítica [reducción de azida] por lo cual R es, por ejemplo etilo, o fenilo.

20    En los pasos b) y c), el grupo R1 o el anillo bencilo, respectivamente, se introducen mediante manipulación usual del grupo funcional en la amina, tal como alquilación, formación de carbamato, formación de urea, sustitución de  $\text{SRN1}$ , aminación de arilo, y aminación reductiva para el paso b) y preferiblemente alquilación y aminación reductiva para el paso c).

25    El grupo R3 se puede modificar en una etapa apropiada para tener la definición deseada, como se estipula en las reivindicaciones, ya sea mediante química estándar de grupo protector como se conoce en el arte, o bien como se describe en la presente invención.

#### 1.10. Ruta AX:



en donde LG es un grupo saliente, tal como un mesilato, tosilato, triflato, o bromuro.

30    En el paso a) se emplean métodos estándar para reducir el grupo carbonilo, tal como el uso de un agente de hidruro, por ejemplo,  $\text{NaBH}_4$  o  $\text{K-Selectride}$ .

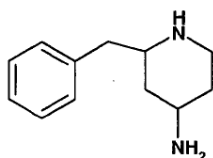
En el paso b) se emplean métodos estándar para la conversión del alcohol en un grupo saliente (LG; por ejemplo, un mesilato, tosilato, o bromuro). Los métodos incluyen el uso de  $\text{MsCl}/\text{base}$  o  $\text{TsCl}/\text{base}$  o  $\text{SOCl}_2$  o  $\text{NBS}/\text{PPh}_3$ , o  $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$  o  $\text{Tf}_2\text{O}$ , utilizando condiciones bien conocidas en este campo.

- 5 En el paso c) se introduce la unidad de amina utilizando química de sustitución estándar, por ejemplo, mediante el empleo de la amina secundaria y una base fuerte tal como  $\text{NaH}$ ,  $\text{KOtBu}$ ,  $\text{LHMDS}$ .

El grupo R3 se puede modificar en una etapa apropiada para tener la definición deseada, como se estipula en las reivindicaciones, ya sea la química estándar del grupo protector conocida en el arte, o bien como se describe en la presente invención.

2. Procedimiento general B: utilizando química de tipo Ritter

- 10 Los detalles para la preparación de la piperidina B1 sustituida por bencilo se pueden encontrar en *Bioorganic & Medical Chemistry Letters*, Volumen 6, Numero 24, paginas 3029 - 3034, 1996. Los métodos descritos allí se podrían aplicar en forma análoga obteniendo piperidinas sustituidas.



B1

- 15 Esta piperidina también se podría hacer reaccionar adicionalmente para formar un compuesto de la fórmula (I) mediante métodos de alquilación y manipulaciones del grupo protector de nitrógeno, como se describió anteriormente en el procedimiento A.

3. Procedimiento general C: utilizando química de Dieckmann

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar siguiendo la ruta de síntesis expuesta en el *Journal of Medicinal Chemistry*, 2001, Volumen 44, Número 6, páginas 972 - 987 ya sea directamente o en forma análoga.

- 20 4. Procedimiento general D: utilizando química de Mannich

- Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por medio de reacción intramolecular de Mannich, ya sea directamente o en forma análoga, y convirtiendo la piperidona obtenida por medio de los métodos expuestos, por ejemplo, en las rutas AVIII, AIX o AX anteriores. Un ejemplo ilustrativo de esta química se expone en *Heterocycles*, 2002, Volumen 57, Número 10, páginas 1807 - 1830. Se expone una variante asimétrica en *Organic Letters*, 2001, Volumen 3, Número 20, 3169 - 3171.
- 25

5. Procedimiento general E: utilizando química de Aza-Michael

- Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por medio de reacción intramolecular de Aza-Michael, ya sea directamente o en forma análoga, y convirtiendo la piperidona obtenida por medio de los métodos expuestos, por ejemplo, en las rutas AVIII, AIX o AX anteriores. Un ejemplo ilustrativo de esta química se expone en *Journal of Organic Chemistry*, 2005, Volumen 10, páginas 169 - 174.
- 30

6. Procedimiento general F: utilizando química doble de Aza-Michael a partir de divinil-cetonas

- Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por medio de reacción intramolecular doble de Aza-Michael, ya sea directamente o en forma análoga, y convirtiendo la piperidona obtenida por medio de los métodos ilustrados, por ejemplo, en las rutas AVIII, AIX o AX anteriores. Un ejemplo ilustrativo de esta química se expone en *Journal of Organic Chemistry*, 1992, Volumen 57, páginas 5809 - 5810.
- 35

7. Procedimiento general G: utilizando química de litación directa

- Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por medio de la litación directa de piperidina, ya sea directamente o en forma análoga, y convirtiendo la piperidona obtenida por medio los métodos ilustrados, por ejemplo, en las rutas AVIII, AIX ó AX anteriores. Un ejemplo ilustrativo de esta química se expone en *Journal of Organic Chemistry*, 1990, Volumen 55, páginas 2578 - 2580. La piperidona protegida así obtenida se puede convertir fácilmente en la correspondiente piperidona por medio de métodos bien conocidos en el arte.
- 40

## 8. Procedimiento general H: utilizando química de Diels-Alder

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar, siguiendo las rutas de síntesis expuestas en *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2006, Volumen 348, 2443 - 2448 o en el *Journal of the American Chemical Society*, 2007; ASAP (W.D. Wulff y colaboradores, "Regulation of Orthogonal Functions in a Dual Catalyst System..."), ya sea directamente o en forma análoga, y convirtiendo la piperidona obtenida por medio los métodos ilustrados, por ejemplo, en las rutas AVIII, AIX o AX anteriores.

## 9. Procedimiento general I: preparación a partir de pirona sustituida

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar a partir de pirona sustituida de forma análoga, y convirtiendo la pirona obtenida por medio de los métodos expuestos, por ejemplo, en las rutas AVIII, AIX o AX anteriores. Un ejemplo ilustrativo de la preparación de piperidinol a partir de pirona se expone en el *Journal of Organic Chemistry*, 1950, Volumen 15, Número 2, páginas 337 - 342. El piperidinol así obtenido puede ser fácilmente convertido en la correspondiente piperidona por medio de métodos bien conocidos en el arte. Las mezclas de racematos y diastereómeros obtenidas se pueden separar en los isómeros o racematos puros en una forma conocida, con base en las diferencias fisicoquímicas de los componentes, por ejemplo por medio de cristalización fraccionada o por medio de cromatografía quiral o separación por HPLC, utilizando fases estacionarias quirales. Los racematos obtenidos se pueden resolver además, en los antípodos ópticos por medio de métodos conocidos, por ejemplo por recristalización a partir de un solvente ópticamente activo, cromatografía sobre adsorbentes quirales. con la ayuda de microorganismos adecuados, mediante disociación con enzimas inmovilizadas específicas, través de la formación de compuestos de inclusión, por ejemplo usando éteres corona quirales, estando complejo solamente un enantiómero, o por medio de conversión en sales diastereoméricas, por ejemplo por reacción de una sustancia de racemato final básica con un ácido ópticamente activo, tal como un ácido carboxílico, por ejemplo ácido tartárico o málico, o ácido sulfónico, por ejemplo ácido canforsulfónico, y separación de la mezcla diastereómera obtenida de esta manera, por ejemplo con base en sus diferentes solubilidades, en los diastereómeros a partir de los cuales se puede liberar el enantiómero deseado por medio de la acción de agentes adecuados. Convenientemente se aísla el enantiómero más activo.

En compuestos de partida y en compuestos intermedios, los cuales se convierten en los compuestos de la invención en una forma descrita en la presente invención, los grupos funcionales presentes, tales como los grupos amino, tiol, carboxilo, e hidroxilo, son protegidos opcionalmente por medio de grupos protectores convencionales que son comunes en la química orgánica preparativa. Los grupos amino, tiol, carboxilo, e hidroxilo protegidos son aquellos que pueden ser convertidos bajo condiciones suaves en los grupos amino, tiol, carboxilo, e hidroxilo libres sin destruir la estructura molecular, o sin que tengan lugar otras reacciones secundarias indeseadas.

El propósito de introducir grupos de protección es el de proteger los grupos funcionales de las reacciones indeseadas con componentes de reacción, bajo las condiciones usadas para llevar a cabo una transformación química deseada. La necesidad y escogencia de grupos protectores para una reacción particular es conocida por aquellos capacitados en el arte, y depende de la naturaleza del grupo funcional que va a protegido (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), la estructura y estabilidad de la molécula de la cual hace parte el sustituyente, y las condiciones de reacción.

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

Las reacciones anteriormente mencionadas se llevan a cabo de acuerdo con métodos estándar, en presencia o en ausencia de diluyente, preferiblemente, tal como aquellos que son inertes a los reactivos y son disolventes de los mismos, de catalizadores, agentes de condensación o dichos otros agentes, respectivamente, y/o atmósferas inertes, a bajas temperaturas, temperatura ambiente, o temperaturas elevadas, preferiblemente en o cerca del punto de ebullición de los solventes usados, y una presión atmosférica o superior a la atmosférica. Los solventes preferidos, catalizadores, y condiciones de reacción son expuestos en los Ejemplos ilustrativos anexos.

La invención incluye además cualquier variante de estos procesos, en los cuales se usa un producto intermedio que puede ser obtenido en cualquier etapa de los mismos como material de partida y las etapas restantes se llevan a cabo o en los cuales los materiales de partida se forman *in situ* bajo las condiciones de reacción, o en los cuales los componentes de la reacción se usan en la forma de sus sales o antípodos ópticamente puros.

Los compuestos de la invención y los intermedios también se pueden convertir uno en el otro de acuerdo con métodos generalmente ya conocidos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede formular

5 para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden elaborar en una forma sólida, incluyendo cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos, o supositorios, o en una forma líquida, incluyendo soluciones, suspensiones, o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes amortiguadores, así como adyuvantes, tales como preservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, y amortiguadores etc.

Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas son tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden al ingrediente activo junto con:

- 10 a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; para tabletas también
- c) aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea
- 15 d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, saborizantes y edulcorantes.

Las tabletas pueden estar ya sea recubrimiento con una película o recubiertas en forma entérica de acuerdo con métodos conocidos en el arte.

20 Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva del compuesto de la invención en la forma de tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden contener uno o mas agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, y agentes preservantes con el propósito de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de buen sabor. Las tabletas contienen al ingrediente activo en mezcla con

25 excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes son por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, o fosfato de sodio; agentes de granulación y desintegración, por ejemplo almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina, o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco. Las tabletas no se recubren, o se recubren por medio de técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionar una acción sostenida por un período más largo de tiempo. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden estar presentes como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo

30 carbonato de calcio, fosfato de calcio, o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o con un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las composiciones inyectables son preferiblemente soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan convenientemente a partir de emulsiones o suspensiones grasosas. Dichas composiciones se pueden esterilizar y/o contienen adyuvantes, tales como agentes preservantes, estabilizantes, humectantes, o emulsificantes, promotores de solución, sales para regulación de la presión osmótica, y/o amortiguadores. Además,

40 también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación, o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente el 0,1 - 75 por ciento, preferiblemente aproximadamente el 1 - 50 por ciento del ingrediente activo.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un portador. Los portadores convenientes incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar en el paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje, que comprende un elemento de respaldo, un depósito que contiene al compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera para controlar la velocidad para el suministro del compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y determinada durante un periodo de tiempo

50 prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Las composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, para la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, o formulaciones atomizables, por ejemplo, para el suministro por

5 medio de aerosol o similar. Tales sistemas de administración tópica serán en particular apropiados para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas para el sol, lociones, atomizadores, y similares. Son particularmente adecuadas para uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticas, bien conocidas en el arte. Tales composiciones pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de tonicidad, amortiguadores, y preservantes.

10 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden los compuestos de la presente invención como ingredientes activos, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, 5%) es ampliamente aceptada en las artes farmacéutica como un medio para simular el almacenamiento a largo plazo, con el propósito de  
15 determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones con el tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2da Edición, Marcel Dekker, NY, N.Y., 1995, páginas 379 - 80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por consiguiente, el efecto del agua sobre una formulación puede ser muy significativo, ya que el agua y/o la humedad se encuentran comúnmente durante la fabricación, la manipulación, el empaque, el almacenamiento, el despacho, y el uso de las formulaciones.

20 Se pueden preparar composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación de la invención usando ingredientes anhidros o que contienen baja humedad y/o condiciones de baja humectación o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que contienen lactosa y al menos un ingrediente activo que incluye una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera un contacto sustancial con humedad durante la fabricación, empaque, y/o almacenamiento.

25 Una composición farmacéutica anhidra se debe preparar y almacenar de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. Por lo tanto, las composiciones anhidras se empaquetan preferiblemente utilizando materiales que se sabe que evitan la exposición al agua de tal manera que pueden ser incluidos en kits de formulaciones adecuadas. Los ejemplos de empaques adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas, plásticos, contenedores de dosis unitaria (por ejemplo, viales), paquetes de blísteres, y paquetes de tiras herméticamente sellados.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la velocidad a la cual se descompondrán los compuestos de la presente invención como ingrediente activo. Tales agentes, que se denominan en la presente invención como "estabilizantes", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, amortiguadores de pH, o amortiguadores de sales, etc.

30 De la misma manera, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la fórmula (I), (I A) o (I B), respectivamente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos con un principio activo adicional.

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

- (i) inhibidor de HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 35 (ii) antagonista del receptor de angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (iii) inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (iv) bloqueador del canal de calcio o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (v) inhibidor de aldosterona sintasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (vi) antagonista de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- 40 (vii) inhibidor dual de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (viii) antagonista de endotelina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (ix) inhibidor de renina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- (x) diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 45 (xi) mimético de ApoA-I; y

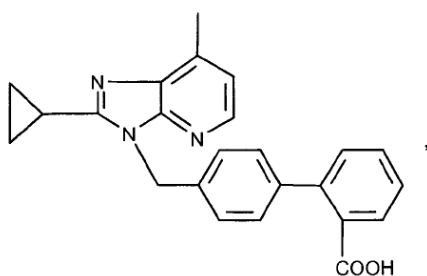
(xii) inhibidor de DGAT.

Se entiende que un antagonista del receptor de angiotensina II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un ingrediente activo que se enlaza con el subtipo del receptor de AT<sub>1</sub> del receptor de angiotensina II, pero no resulta en activación del receptor. Como una consecuencia de la inhibición del receptor de AT<sub>1</sub>, estos antagonistas pueden, por ejemplo, ser empleados como anti-hipertensivos o para el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva.

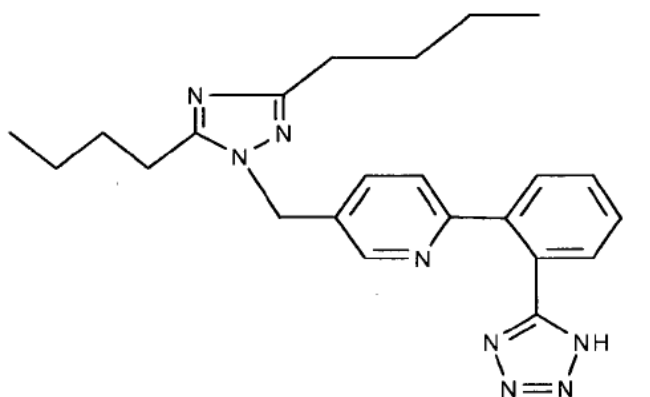
5

La clase de antagonistas del receptor de AT<sub>1</sub> comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales, esencialmente se prefieren aquellos no peptídicos. Por ejemplo, puede hacerse mención de los compuestos que se seleccionan a partir del grupo que consiste en valsartan, losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, el compuesto con la denominación E-1477 de la siguiente fórmula:

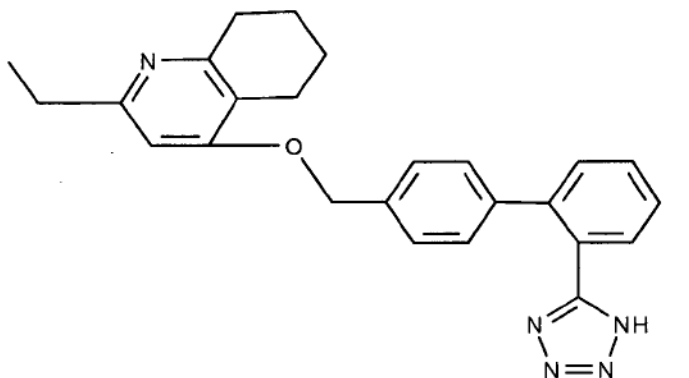
10



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



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



15

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

Los antagonistas preferidos del receptor de AT<sub>1</sub>, son aquellos agentes que han sido comercializados, el más preferiblemente es valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se entiende que los inhibidores de HMG-Co-A-reductasa (también llamados inhibidores de  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -metil-glutaril-co-enzima-A-reductasa) son aquellos agentes activos que pueden ser usados para reducir los niveles de lípido, incluyendo colesterol en sangre.

5 La clase de inhibidores de HMG-Co-A-reductasa comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, puede hacerse mención de los compuestos que se seleccionan a partir del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fluindostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, y velostatina, o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Los inhibidores preferidos de HMG-Co-A-reductasa son aquellos agentes que han sido comercializados, más preferiblemente fluvastatina y pitavastatina, o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La interrupción de la degradación enzimática de la angiotensina I hasta angiotensina II con los así llamados inhibidores de ACE (también llamados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), es una variante exitosa para la regulación de la presión sanguínea, y por lo tanto, también pone a disposición un método terapéutico para el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva.

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

20 Los inhibidores preferidos de ACE son aquellos agentes que se han comercializados siendo los más preferidos benazepril y enalapril.

La clase de los CCB comprenden esencialmente dihidropiridinas (las DHP) y los que no son DHP, tales como las CCB del tipo diltiazem y de tipo verapamilo.

25 Un CCB útil en dicha combinación es preferiblemente una DHP representativa del grupo que consiste de amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, y nivaldipina, y es preferiblemente un representante que no es DHP seleccionado del grupo que consiste de flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamilo, mibefradilo, anipamilo, tiapamilo y verapamilo, y en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Todos estos CCB se usan terapéuticamente, por ejemplo, como fármacos contra la hipertensión, contra la angina de pecho, o anti-arritmicos.

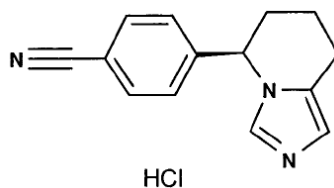
30 Los CCB preferidos comprenden amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, y verapamilo, o, por ejemplo, dependen del CCB específico, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. Específicamente preferida como DHP es la amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable, en especial el besilato, de la misma. Un representante especialmente preferido de las que no son DHP es el verapamilo o una sal farmacéuticamente aceptable, especialmente el clorhidrato, del mismo.

35 El inhibidor de la aldosterona sintasa es una enzima que convierte corticosterona en aldosterona por medio de la hidroxilación de la corticosterona para formar 18-OH-corticosterona, y 18-OH-corticosterona en aldosterona. Se sabe que la clase de inhibidores de aldosterona sintasa que se aplica al tratamiento de la hipertensión, y el aldosteronismo primario comprende tanto inhibidores de aldosterona sintasa esteroideos como no esteroideos, siendo el último el más preferido.

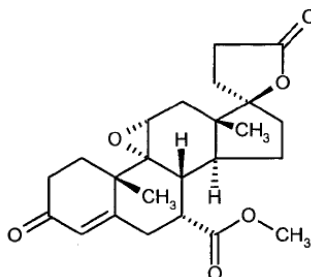
40 Se da preferencia a los inhibidores de aldosterona sintasa comercialmente disponibles, o a aquellos inhibidores de aldosterona sintasa que han sido aprobados por las autoridades sanitarias.

45 La clase de inhibidores de aldosterona sintasa comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, puede hacerse mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de los inhibidores no esteroideos de aromatasa, anastrozol, fadrozol (incluyendo al (+) enantiómero del mismo), así como el inhibidor de esteroideo de aromatasa exemestano, o, en cada caso donde sea aplicable, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El inhibidor de aldosterona sintasa no esteroideo más preferido es el (+)enantiómero del clorhidrato de fadrozol (Patentes de los Estados Unidos Números 4617307 y 4889861) de la fórmula:





Un antagonista preferido de aldosterona esteróidea es la eplerenona de la fórmula:

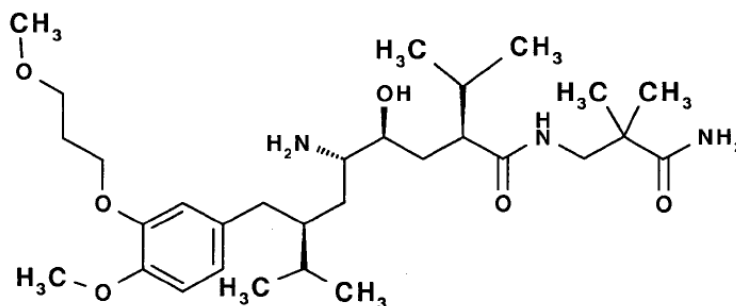


o espironolactona.

- 5 Un inhibidor dual preferido de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) es, por ejemplo, omapatrilato (ver la Patente Europea Número EP 629627), fasidotril o fasidotrilato, o, si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 10 Un antagonista preferido de endotelina es, por ejemplo, bosentan (ver la Patente Europea Número EP 526708 A), además, tezosentan (ver la Publicación Internacional Número WO 96/19459), o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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



- 15 químicamente definido como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxo-propil)-2,7-di(1-metil-etil)-4-hidroxi-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-octanamida. Este representante se divulga específicamente en la Patente Europea Número EP 678503 A. Se prefiere específicamente la sal de hemi-fumarato de la misma.

Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida seleccionado del grupo que consiste en cloro-tiazida, hidroclo-ro-tiazida, metil-clotiazida, y clortalidona. El más preferido es hidroclo-ro-tiazida.

- 20 Un mimético de ApoA-I es, por ejemplo, el péptido D4F, especialmente de fórmula D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F.

Un inhibidor de DGAT es, por ejemplo, uno o más de los compuestos descritos en la Publicación Internacional Numero WO 2005072740, y en la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos Número 60/787859.

Preferiblemente, las cantidades conjuntamente terapéuticamente efectivas de los agentes activos de acuerdo con la combinación de la presente invención, se pueden administrar de una manera simultánea o secuencial en cualquier orden, en forma separada, o en una combinación fija.

5 La estructura de los agentes activos identificados por medio de nombres genéricos o comerciales puede ser tomada de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, IMS LifeCycle (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de las mismas se incorpora aquí como referencia. Cualquier persona capacitada en el arte está completamente capacitado para identificar los agentes activos y, con base en estas referencias, igualmente capacitado para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.

10 Adicionalmente, se pueden administrar las combinaciones descritas anteriormente a un sujeto a través de administración (uso) simultánea, separada, o en secuencial. La administración (uso) simultánea puede tener lugar en la forma de una combinación fija con dos o más ingredientes activos, o por medio de administración simultánea de dos o más compuestos que sean formulados de forma independiente. La administración (uso) secuencial preferiblemente significa la administración de uno (o más) compuestos o ingredientes activos de una combinación en un momento determinado, otros compuestos o ingredientes activos en momentos diferente, es decir, en una forma crónicamente escalonada, preferiblemente de tal manera que la combinación muestre más eficiencia que la administración independiente de los compuestos individuales (especialmente que muestren sinergismo). La administración (uso) separado preferiblemente significa la administración de los compuestos o ingredientes activos de la combinación en forma independiente unos de otros en diferentes momentos, significa preferiblemente que dos compuestos se administran de tal manera que no se superponen los niveles medibles en sangre, de ambos compuestos que están presentes de una forma que se superpone (al mismo tiempo).

25 También son posibles combinaciones de dos o más administraciones secuenciales, separadas, y simultáneas, preferiblemente de tal manera que la combinación de compuesto-fármacos muestre un efecto terapéutico conjunto que exceda al efecto encontrado cuando se usan las combinaciones compuesto-fármacos de una manera independiente en intervalos de tiempo tan largos que no se pueda encontrar un efecto mutuo sobre su eficiencia terapéutica, prefiriéndose en especial un efecto sinérgico.

Adicionalmente, la presente invención proporciona:

- una composición farmacéutica o combinación de la presente invención para uso como medicamento;
- 30 - el uso de una composición farmacéutica o combinación de la presente invención para el retraso del progreso y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediada CETP o sensible a la inhibición de CETP.
- el uso de una composición farmacéutica o combinación de la presente invención para el retraso del progreso y/o el tratamiento de un trastorno o enfermedad seleccionada a partir de hiperlipidemia, arterioesclerosis, aterosclerosis, vasculopatía periférica, dislipidemia, hiper-beta-lipoproteinemia, hipo-alfa-lipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, vasculopatía coronaria, angina, isquemia, isquemia cardiaca, trombosis, infarto cardiaco tal como infarto de miocardio, embolia, vasculopatía periférica, lesión por reperfusión, restenosis por angioplastia, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones vasculares diabéticas, obesidad o endotoxemia, etc.

40 La composición farmacéutica o combinación de la presente invención puede estar en una dosificación unitaria de aproximadamente 1 - 1000 mg de ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente 50 a 70 kg, de preferencia de aproximadamente 5 - 500 mg de ingredientes activos. La dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y condición individual, el trastorno o enfermedad o severidad de la misma que está siendo tratado. Un médico, especialista clínico, o un veterinario ordinariamente capacitados puede determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar, o inhibir el progreso del trastorno o la enfermedad.

50 Las propiedades de las dosis citadas anteriormente se pueden demostrar en ensayos *in vitro* e *in vivo* utilizando mamíferos adecuados, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos, u órganos aislados, tejidos, y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la presente invención se pueden aplicar *in vitro* en la forma de soluciones, por ejemplo de preferencia soluciones acuosas, e *in vivo* ya sea en forma enteral, parenteral, convenientemente en forma intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en una solución acuosa. La dosis *in vitro* puede estar en el intervalo aproximadamente entre concentraciones de  $10^{-3}$  molar y  $10^{-9}$  molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede estar en el intervalo, dependiendo de la ruta de administración, aproximadamente entre 0,1 - 500 mg/kg, preferiblemente aproximadamente entre 1 - 100 mg/kg.

El efecto inhibitorio de CETP de los compuestos de la presente invención se puede determinar usando los modelos de prueba o ensayos conocidos en el arte. Por ejemplo, la Patente Europea Número EP 1115695 B1 describe tanto los ensayos de actividad tanto *in vitro* como *in vivo* de CETP, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia. En particular, se utilizan los siguientes ensayos.

5 (1) Ensayo *in vitro* de CETP:

El Kit de Actividad de CETP (#RB-RPAK) se adquiere a través de Roar Biochemical, Inc. (Nueva York, NY, EUA). A cada pozo de una placa de media área NBS de 96 pozos (Costar #3686), se le añaden 1,2 ng/pozo de la solución donadora, 1 µl de la solución aceptora, y 5 µl de la solución del compuesto diluido en DMSO al 100%, en 38 µl de regulador que contiene Tris 10 mM, NaCl 150 mM, y EDTA 2 mM, pH de 7,4. A continuación, se sella la placa con Selladores Themowell<sup>MR</sup> (Costar #6524), y seguido por una mezcla sobre un agitador de placas MICROPLATE MIXER MPX-96 (IWAKI) con una potencia de 3 durante 10 segundos a temperatura ambiente. Después de incubación de 10 minutos a 37°C, se inicia la reacción mediante por medio de la adición de 5 µl de solución de rhCETP (Cardiovascular Target, Nueva York, NY, EUA), y se mezclan sobre el agitador de placas durante 10 segundos, luego se mide la intensidad de la fluorescencia a los 0 minutos por medio de un ARVO SX (Perkin-Elmer, EUA) con una longitud de onda de excitación de 465 nm y a una longitud de onda de emisión de 535 nm. Después de incubación de 120 minutos a 37°C, se mide nuevamente la intensidad de la fluorescencia. Se calculó la inhibición de la actividad de rhCETP por medio de un compuesto, a través del siguiente cálculo. % de inhibición =  $\{1 - (F_{120} - F_0) / (f_{120} - f_0)\} \times 100$ . F: intensidad de la fluorescencia medida con un compuesto a 0 o 120 minutos. f: intensidad de la fluorescencia medida sin compuesto a 0 o 120 minutos.

20 Los valores de IC<sub>50</sub> se determinan a partir de la curva de dosis-efecto, mediante el software Origin. Los valores IC<sub>50</sub>, especialmente aproximadamente 0,1 nM hasta aproximadamente 50 µM, se determinan para los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

25 Se investigan los efectos de los compuestos sobre el nivel de HDL-colesterol en hámsteres, por medio del método reportado anteriormente con algunas modificaciones (Eur. J. Pharmacol, 466 (2003) 147 - 154). En resumen, se alimentan hámster machos Sirios (10 - 11 semanas de edad, SLC, Shizuoka, Japón), con una dieta alta en colesterol durante dos semanas. Luego, se dosifican los animales solamente con el compuesto suspendido con una solución de carboxi-metil-celulosa. Se miden los niveles de HDL- colesterol por medio del uso de un kit comercialmente disponible (Wako Pure Chemical, Japón) después de la precipitación de las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (apoB) con polietilenglicol 6000 al 13%.

(3) Preparación de pro-apoA1 humana (pro-apoA1)

35 El ADNc de pro-apoA1 humana (número de acceso NCBI: NM\_000039) se clona a partir de ADNc Quick-Clone<sup>MR</sup> de hígado humano (Clontech, CA), y se inserta en un vector pET28a (Novagen, Alemania) para la expresión bacteriana. La proteína expresada como una proteína de fusión con la etiqueta-6xHis en el terminal N en BL-21 Gold (DE3) (Stratagene, CA) se purifica utilizando HiTrap Chelating (GE Healthcare, CT).

(4) Preparación de la microemulsión donadora

40 Se prepara una microemulsión que contiene Pro-apoA1 como partícula donadora, siguiendo los reportes anteriores (J. Biol. Chem., 280: 14918 - 22). Se disuelven trioleato de glicerilo (62,5 ng, Sigma, MO), 3-sn-fosfatidil-colina (583 ng, Wako Pure Chemical Industries, Japón), y colesterol BODIPY® FL C<sub>12</sub> (250 ng, Invitrogen, CA) en 1 mL de cloroformo. Se evapora la solución, luego se remueve el solvente residual al vacío durante más de 1 hora. Se disuelve la mezcla seca de lípido en 500 µL del amortiguador del ensayo (Tris-HCl 50 mM (pH de 7,4) que contiene NaCl 150 mM y EDTA 2 mM), y se somete a sonicación a 50°C con una micropunta (MICROSON<sup>MR</sup> ULTRASONIC CELL DISRUPTOR, Misonix, Farmingdale, NY) con una potencia de salida 006 durante 2 minutos. Después de la sonicación, se enfría la solución a 40°C, se añade a 100 µg de pro-apoA1 humana, y se somete a sonicación con una potencia de salida de 004 durante 5 minutos a 40°C. La solución, microemulsión BODIPY-CE, como molécula donadora, se almacena a 4°C después de filtración a través de un filtro de PVDF de 0,45 µm.

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

50 Las muestras de plasma humano en EDTA de hombres saludables se adquirieron a través del New Drug Development Research Center, Inc. La solución donadora se prepara por medio de una dilución de microemulsión donadora con amortiguador de ensayo. Se añaden plasma humano (50 µL), amortiguador de ensayo (35 µL), y compuesto de prueba disueltos en dimetil sulfóxido (1 µL), a cada pozo de la placa de fondo redondo negro de área media de 96 pozos. Se inicia la reacción r medio de la adición de la solución donadora (14 µL) a cada pozo. Se

5 miden las intensidades de fluorescencia cada 30 minutos a 37°C con longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 535 nm. Se define la actividad de CETP (FI/min) como los cambios de intensidad de fluorescencia de 30 a 90 minutos. El valor de IC<sub>50</sub> se obtiene por medio de la ecuación logística ( $Y = \text{Fondo} + (\text{Parte Superior} - \text{Fondo}) / (1 + (x/\text{IC}_{50})^{\text{pendiente de Hill}})$ ) usando un software Origin, versión 7.5 SR3. Los compuestos de fórmula I exhiben actividad inhibitoria con un valor IC<sub>50</sub> en el intervalo aproximadamente desde 0,001 hasta 100 µM, especialmente desde 0,01 hasta 10 µM.

10 Los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, tienen actividad inhibitoria superior de CETP en mamíferos (por ejemplo, ser humano, mono, bovino, caballo, perro, gato, conejo, rata, ratón, y similares), y pueden ser usados como inhibidores de la actividad de CETP. Además, utilizando la actividad inhibitoria superior de CETP de un compuesto de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los compuestos de la presente invención son útiles como agentes farmacéuticos efectivos para la profilaxis o el tratamiento de, o el retraso en el progreso para superar las enfermedades en las que esté involucrada la CETP (por ejemplo, hiperlipidemia, arterioesclerosis, ateroescierosis, vasculopatía periférica, dislipidemia, hiper-beta-lipoproteinemia, hipo-alfa-lipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, vasculopatía coronaria, angina, isquemia, isquemia cardiaca, trombosis, infarto cardiaco tal como infarto de miocardio, embolia, vasculopatía periférica, lesión por reperfusión, restenosis por angioplastia, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones vasculares diabéticas, obesidad, o endotoxemia, etc.), particularmente como agentes profilácticos o terapéuticos para las enfermedades de hiperlipidemia o arterioescleróticas.

Tabla 1. Actividad inhibitoria de los compuestos

#		IC <sub>50</sub> en plasma de CETP (nM)
1	tert-butil éster del ácido 2,4,6- <i>cis</i> -2-bencil-4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-(3-metoxi-5-trifluorometil-bencil)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico	360
2	tert-butil éster del ácido 2,4,6- <i>cis</i> -2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-dimetilamino-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico	110
3	tert-butil éster del ácido 2,4,6- <i>cis</i> -4-[[5-(4-acetil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il)-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-bencil-6-etil-piperidin-1-carboxílico	200
4	tert-butil éster del ácido 2,4,6- <i>cis</i> -2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico	63
5	{2,4,6- <i>cis</i> -2-Bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-il}-ciclopentil-metanona	270
6	isopropil éster del ácido 2,4,6- <i>cis</i> -2-bencil-4-[(3-cloro-5-trifluorometilbencil)-(5-furan-2-il-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico	152
7	tert-butil éster del ácido 2,4,6- <i>cis</i> -2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico	143
8	isopropil éster del ácido 2,4,6- <i>cis</i> -4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico	278
9	tert-butil éster del ácido 2,4,6- <i>cis</i> -2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico	56
10	isopropil éster del ácido 2,4,6- <i>cis</i> -2-bencil-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico	60
11	tert-butil éster del ácido 2,4,6- <i>cis</i> -2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metoxicarbonilmetoxi-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico	83

(continuación)

#		IC <sub>50</sub> en plasma de CETP (nM)
12	isopropil éster del ácido 2,4,6- <i>cis</i> -2-bencil-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2-metanosulfonil-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico	82
13	isopropil éster del ácido 2,4,6- <i>cis</i> -2-bencil-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico	79
14	tert-butil éster del ácido 2,4,6- <i>cis</i> -4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-hidroxi-3-metil-butil)-piperidin-1-carboxílico	377
15	tert-butil éster del ácido 2,4,6- <i>cis</i> -4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico	138
16	isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(3-etoxicarbonil-propoxi)-pirimidin-2-il]-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico	340
17	4-{2,4,6- <i>cis</i> -2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carbonil}-ciclohexil éster del ácido acético	314
18	{2,4,6- <i>cis</i> -2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona	357
19	isopropil éster del ácido 2,4,6- <i>cis</i> -4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-etil-2H-pirazol-3-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico	409
20	isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-[(3-cloro-5-trifluoro metil-bencil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico	67
21	isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-imidazol-1-il-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico	31
22	4-{2,4,6- <i>cis</i> -2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carbonil}-ciclohexil éster del ácido acético	230

## Abreviaturas

	Ac:	Acetilo
5	aq:	acuoso
	Ar:	aromático
	BBN:	borabiciclo[3.3.1]nonano
	dba:	dibencilidenacetona
	BINAP:	bis-(difenilfosfino)-1,1-binaftaleno
10	Bn:	bencil
	Boc:	tert-butoxicarbonilo
	CAN:	nitrate de amonio cérico
	CDI:	1,1'-carbonildiimidazol

	DCM:	diclorometano
	DDQ:	2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona
	DEAD:	azodicarboxilato de dietilo
	DIPEA:	N,N-di-isopropiletilamina
5	DMAP:	N,N-dimetilaminopiridina
	DME:	dimetoxietano
	DMME:	dimetoximetano
	DMF:	N,N-dimetil-formamida
	DMSO:	dimetil sulfóxido
10	dppf:	1,1-bis-(difenilfosfino)-ferroceno
	EDTA:	ácido etilendiaminatetraacético
	ESI:	ionización por electroaspersión
	Et:	etilo
	EtOAc:	acetato de etilo
15	h:	h
	HCl:	cloruro de hidrógeno
	HPLC:	cromatografía líquida de alto rendimiento
	IPA:	2-propanol
	iPr:	isopropilo
20	IR:	Infrarrojo
	KHMDS:	hexametildisilamida de potasio
	LAH:	hidruro de litio y aluminio
	LC:	cromatografía líquida
	LDA:	diisopropilamida de litio
25	LHMDS:	hexametildisilamida de litio
	mCPBA:	ácido 3-cloroperbenzoico
	Me:	metilo
	min:	minutos
	MS:	espectrometría de masas
30	Ms:	mesilo

	NaHMDS:	hexametildisilamida de sodio
	NBS:	N-bromo-succinimida
	RMN:	resonancia magnética nuclear
	Ph:	fenilo
5	PMB:	p-metoxibencilo
	PTLC:	cromatografía preparativa en capa delgada
	rac:	racemato
	Ra-Ni:	Níquel Raney
	RP:	fase inversa
10	RT:	temperatura ambiente
	s-Bu:	sec-butilo
	Sia:	siamilo
	SFC:	cromatografía de fluidos supercrítico
	TEA:	triethylamina
15	Tf:	triflato
	TFA:	ácido trifluoroacético
	THF:	tetrahidrofurano
	TLC:	cromatografía en capa delgada
	TMS:	trimetilsililo
20	Ts:	tosilo
	tBu:	tert-butilo
	tol:	tolilo

### Ejemplos

- 25 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la invención, y no deben interpretarse como limitaciones sobre la misma. Las temperaturas se dan en grados centígrados. Si no se menciona lo contrario, todas las evaporaciones se llevan a cabo bajo presión reducida, de preferencia entre aproximadamente 15 mm de Hg y 100 mm de Hg (= 20 - 133 mbar). La estructura de los productos finales, de los compuestos intermedios, y de los materiales de partida, se confirma mediante métodos analíticos convencionales, por ejemplo microanálisis y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR, RMN. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la materia. Se ha encontrado que
- 30 los compuestos de los siguientes ejemplos tienen valores de IC<sub>50</sub> en el intervalo de aproximadamente 0,1 nM hasta aproximadamente 10.000 nM o aproximadamente 1.000 nM para CETP.

Las condiciones para medir los tiempos de retención son las siguientes:

Condición A (HPLC)

Columna: ACQUITY UPLC<sup>MR</sup> BEH C<sub>18</sub> 1,7 μm, 50 x 2,1 mm

## ES 2 449 571 T3

Velocidad de flujo: 0,5 mL / min

Fase móvil: A) TFA / agua (0,1 / 100, v/v), B) TFA / acetonitrilo (0,1 / 100, v/v)

Gradiente: gradiente lineal desde 5 % de B hasta el 100 % de B en 2 minutos, luego 100 % de B en 1 minuto

Detección: UV a 215 nm

### 5 Condición B (HPLC)

Columna: ACQUITY UPLC<sup>MR</sup> BEH C<sub>18</sub> 1,7 µm, 50 x 2,1 mm

Velocidad de flujo: 0,5 mL / min

Fase móvil: A) TFA / agua (0,1 / 100, v/v), B) TFA / acetonitrilo (0,1 / 100, v/v)

### 10 Gradiente: 5 % de B en 0,5 min, luego gradiente lineal desde 5 % de B hasta el 100 % de B en 5,0 minutos, luego 100 % de B en 1,5 minutos

Detección: UV a 215 nm

### Condición C (HPLC)

Columna: CombiScreen ODS-AM, 50 x 4,6 mm

Velocidad de flujo: 2,0 mL / min

### 15 Fase móvil: A) TFA / agua (0,1 / 100, v/v), B) TFA / acetonitrilo (0,1 / 100, v/v)

Gradiente: gradiente lineal desde 5 % de B hasta 100 % de B en 5 minutos, luego 100 % de B en 2 minutos

Detección: UV a 215 nm

### Condición D (SFC)

Columna: OCI

### 20 Velocidad de flujo: 3 mL / min

Fase móvil: CO<sub>2</sub> / DMME al 10 % en IPA, 100 / 7

Gradiente: isocrático

Detección: UV a 200 nm

### Condición E (HPLC)

### 25 Columna: ChiralPak AD-H, 25 x 0,46 cm

Velocidad de flujo: 1,0 mL / min

Fase móvil: n-hexano / IPA (95 / 5, v/v)

Gradiente: isocrático

Detección: UV a 220 nm

### 30 Condición F (HPLC)

Columna: ChiralPak AD-H, 25 x 0,46 cm



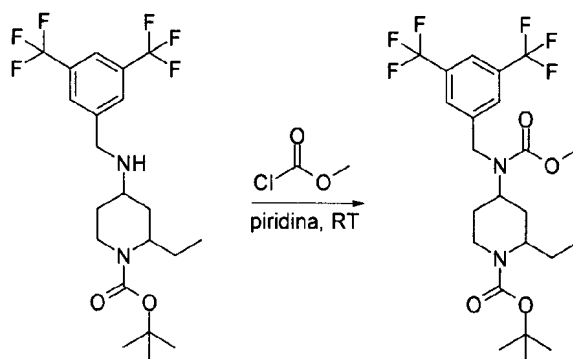
Velocidad de flujo: 1,5 mL / min

Fase móvil: heptano / isopropanol (90 / 10, v / v)

Gradiente: isocrático

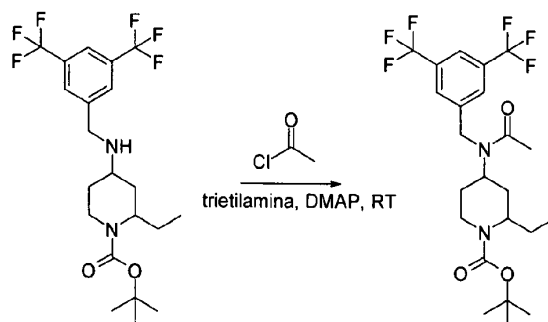
Detección: UV a 220 nm

- 5 **Ejemplo 1:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-piperidin-1-carboxílico



- 10 A una solución del tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-piperidin-1-carboxílico (1,6 g, 3,1 mmoles) en 10 mL de piridina bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, enfriada a 0°C, se le agrega gota a gota cloroformato de metilo (1,7 mL, 22 mmoles) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 14 h. La reacción se detiene subsiguientemente mediante la adición de HCl 1 N acuoso (50 mL), y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (50 mL, 2 veces). Las capas orgánicas se combinan y se lavan con salmuera, se secan con sulfato de sodio anhidro, y el solvente se remueve mediante evaporación rotatoria. El residuo es sometido a cromatografía para producir el tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-piperidin-1-carboxílico; ESI-MS m/z: 513 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,35 minutos (condición A).
- 15

**Ejemplo 2:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-piperidin-1-carboxílico

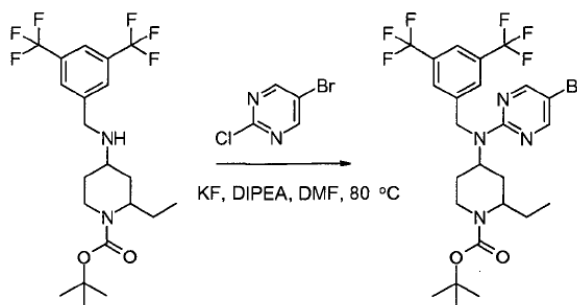


- 20 Una mezcla del tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluoro-metil-bencil-amino)-2-etil-piperidin-1-carboxílico (10 mg, 0,022 mmoles) y trietilamina (9 µL, 0,066 mmoles), y una cantidad catalítica de N,N-dimetil-amino-piridina, se agitan a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se detiene con agua, luego se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante RP-HPLC para producir 5,6 mg del tert-butil éster del ácido 4-[acetil-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-2-etil-piperidin-1-carboxílico; ESI-MS m/z: 497 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,22 minutos (condición A).

- 25 El siguiente compuesto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2.

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Reactivo	Material inicial
1		601	5,37 (condición B)		

**Ejemplo 3:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-2-etil-piperidin-1-carboxílico

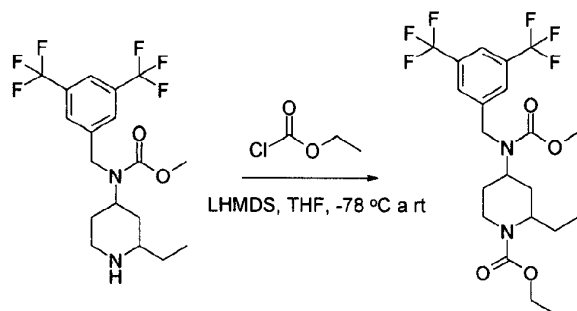


5

Una mezcla de la 5-bromo-2-cloropiridina (21 mg, 0,11 mmoles) y fluoruro de potasio (23 mg, 0,4 mmoles) en N,N-dimetil-formamida (0,5 mL) se agita a 80°C durante 3 h. A la mezcla se le agregan el tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-piperidin-1-carboxílico (45 mg, 0,1 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (21 mg, 0,11 mmoles). La mezcla se agita a 80°C durante 15 h, luego se calienta a 115°C. Después de agitar durante 3 h, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, y luego se detiene con carbonato ácido de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante RP-HPLC para producir 3 mg del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-2-etil-piperidin-1-carboxílico; ESI-MS m/z: 611 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,59 minutos (condición A).

10

**Ejemplo 4:** Síntesis del etil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-piperidin-1-carboxílico

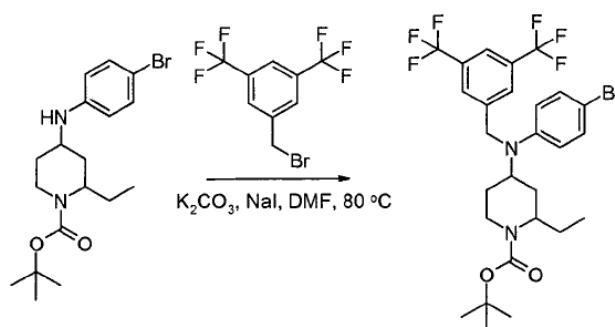


En un matraz de dos bocas, se disuelve el metil éster del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-etil-piperidin-4-il)-carbámico (0,8 g, 1,9 mmoles) en 3 mL de THF anhidro. La solución se enfría a -78°C, y luego se agrega gota a gota LHMDS (2,9 mL, 2,9 mmoles) con agitación. Después de 30 minutos, se agrega gota a gota clorofornato de etilo (0,31 mL, 3,0 mmoles), y la mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente. La reacción se detiene con

20

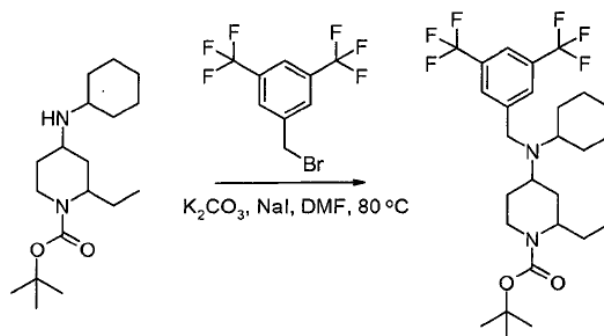
cloruro de amonio acuoso saturado (40 mL), y la mezcla se extrae con acetato de etilo (50 mL, 2 veces). La capa orgánica combinada se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía instantánea, eluyendo con una mezcla de hexano - acetato de etilo para producir el étil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-piperidin-1-carboxílico; ESI-MS m/z: 485 [M+1]<sup>+</sup>. Tiempo de retención: 2,21 minutos (condición A).

**Ejemplo 5:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4-bromo-fenil)-amino]-2-etil-piperidin-1-carboxílico



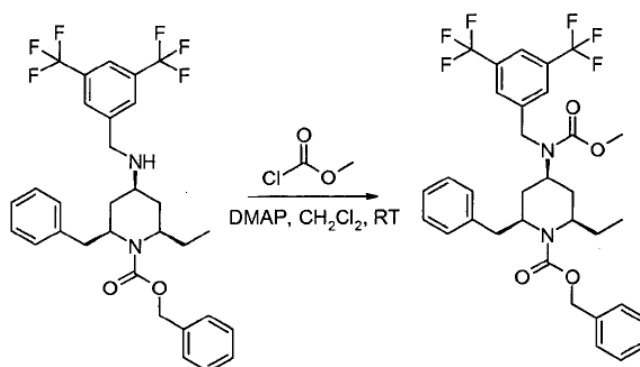
Una mezcla del tert-butil éster del ácido 4-(4-bromo-fenil-amino)-2-etil-piperidin-1-carboxílico (38 mg, 0,1 mmoles), 1-bromo-metil-3,5-bis-trifluorometil-benceno (22  $\mu$ L, 0,12 mmoles), carbonato de potasio (69 mg, 0,5 mmoles), y yoduro de sodio (30 mg, 0,2 mmoles) en N,N-dimetil formamida (1 mL) se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se calienta a 80°C y se agrega 1-bromo-metil-3,5-bis-trifluorometil-benceno (22  $\mu$ L, 0,12 mmoles). Después de que la mezcla se agita a 80°C durante 15 h, la mezcla se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se detiene con agua, y luego se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante RP-HPLC para producir 20 mg del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4-bromo-fenil)-amino]-2-etil-piperidin-1-carboxílico; ESI-MS m/z: 609 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,58 minutos (condición A).

**Ejemplo 6:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-ciclohexil-amino]-2-etil-piperidin-1-carboxílico



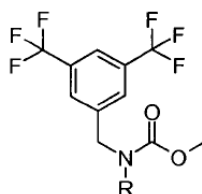
Una mezcla del tert-butil éster del ácido 4-ciclohexil-amino-2-etil-piperidin-1-carboxílico (31 mg, 0,1 mmoles), 1-bromo-metil-3,5-bis-trifluorometil-benceno (22  $\mu$ L, 0,12 mmoles), carbonato de potasio (69 mg, 0,5 mmoles), y yoduro de sodio (30 mg, 0,2 mmoles) en N,N-dimetil formamida (1 mL), se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se calienta a 80°C y se agrega 1-bromometil-3,5-bis-trifluorometil-benceno (22  $\mu$ L, 0,12 mmoles). Después de que la mezcla se agita a 80°C durante 15 h, la mezcla se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se detiene con agua, y luego se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante RP-HPLC para producir 7,6 mg del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-ciclohexil-amino]-2-etil-piperidin-1-carboxílico; ESI-MS m/z: 537 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 1,97 minutos (condición A).

**Ejemplo 7:** Síntesis del bencil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (racémico)



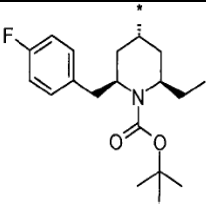
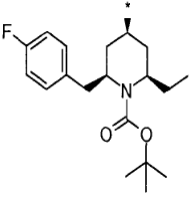
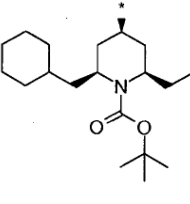
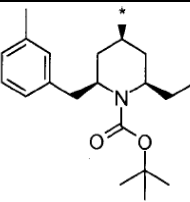
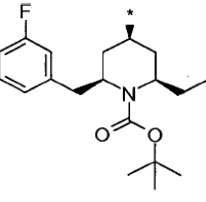
- 5 A una solución de una mezcla racémica del bencil éster del ácido 2-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-6-etil-piperidin-1-carboxílico (0,017 mmoles, 10 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (0,3 mL), se le agrega N,N-dimetilamino piridina (0,034 mmoles, 4,2 mg) y cloroformato de metilo (0,042 mmoles, 3,3 mg) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, se agregan cloroformato de metilo (0,139 mmoles, 11 mg) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,7 mL). Después de 1 hora adicional, se agregan a la mezcla cloroformato de metilo (0,139 mmoles, 11 mg) y N,N-dimetilamino piridina (0,033 mmoles, 4,0 mg). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se purifica en TLC preparativa, para producir una mezcla racémica del bencil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (82 %, 8,9 mg); ESI-MS m/z: 637  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,45 minutos (condición A).

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

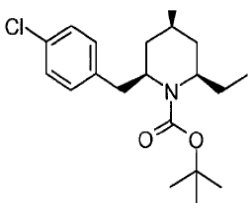
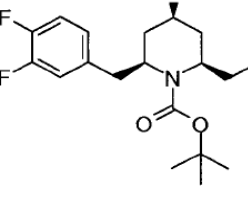
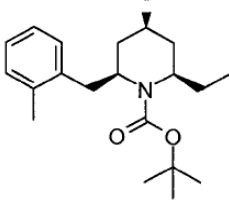
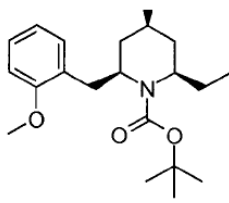
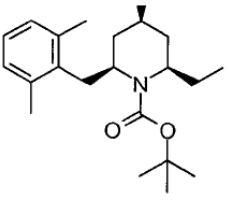


No.	R	ESI-MS m/z $[\text{M}+1]^+$	Tiempo de retención (min)
1		541	2,45 (condición A)
2	 racémico	541	2,47 (condición A)

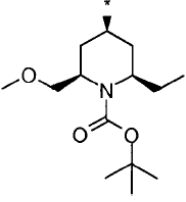
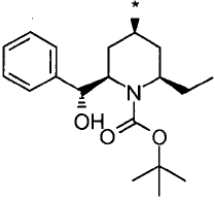
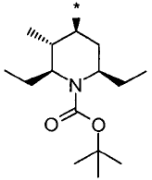
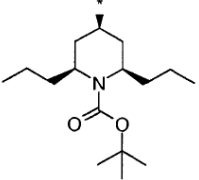
(continuación)

No.	R	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
3	 <p data-bbox="517 589 619 618">racémico</p>	621	5,35 (condición B)
4	 <p data-bbox="517 880 619 909">racémico</p>	621	2,74 (condición A)
5	 <p data-bbox="517 1160 619 1189">racémico</p>	609	5,67 (condición C)
6	 <p data-bbox="517 1451 619 1480">racémico</p>	617	2,69 (condición A)
7	 <p data-bbox="517 1742 619 1771">racémico</p>	621	2,63 (condición A)

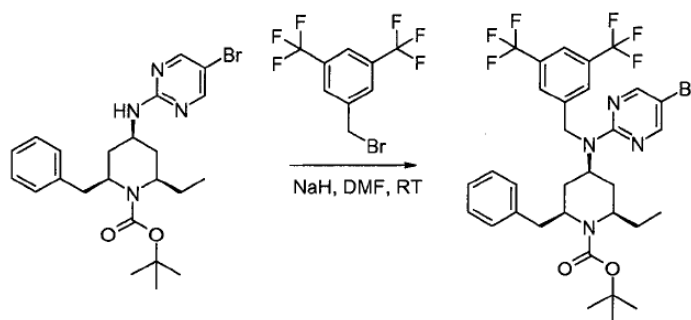
(continuación)

No.	R	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
8	 <p>racémico</p>	637	2,7 (condición A)
9	 <p>racémico</p>	639	2,62 (condición A)
10	 <p>racémico</p>	617	2,77 (condición A)
11	 <p>racémico</p>	633	2,63 (condición A)
12	 <p>racémico</p>	631	2,71 (condición A)

(continuación)

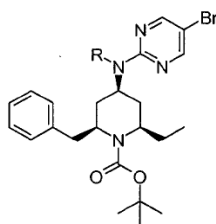
No.	R	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
13	 racémico	557	5,07 (condición B)
14	 racémico	619	2,49(condición A)
15	 racémico K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> en vez de DMAP, THF en vez de CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	555	2,51 (condición A)
16		569	2,70 (condición A)

**Ejemplo 8:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (racémico)



- Una solución de una mezcla racémica del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-(5-bromo-pirimidin-2-il-amino)-6-etil-piperidin-1-carboxílico (0,076 mmoles, 36 mg) en DMF (1 mL) se enfría a 0°C y se agrega NaH (suspensión en aceite al 60 %, 0,228 mmoles, 5,5 mg). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante 30 min. La mezcla se enfría a 0°C para agregar bromuro de 3,5-bis-(trifluorometil)-bencilo (0,091 mmoles, 27,9 mg).
- 5 Después de agitar durante 5 minutos, la solución se calienta a temperatura ambiente, y se agita durante 2 h. La mezcla se detiene con salmuera saturada y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano / EtOAc) para producir una mezcla racémica del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-1trifluorometil-bencil)- (5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (7,0 mg, 13 %); ESI-MS m/z: 701 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,67 minutos (condición A).
- 10

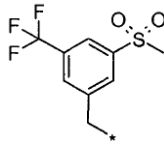
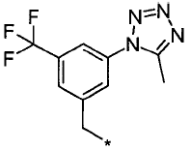
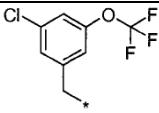
Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8.



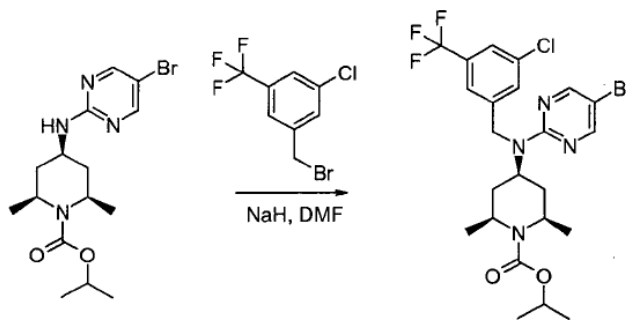
No.	R	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
1	<p>racémico</p>	676	2,65 (condición A)
2	<p>racémico</p>	663	2,7 (condición A)
3	<p>racémico</p>	667	6,22 (condición B)
4	<p>racémico</p>	633	2,89 (condición A)



(continuación)

No.	R	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
5	 racémico	711	2,7 (condición A)
6	 racémico	715	2,73 (condición A)
7	 racémico	683	6,31 (condición B)

5 **Ejemplo 9:** Síntesis del isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico



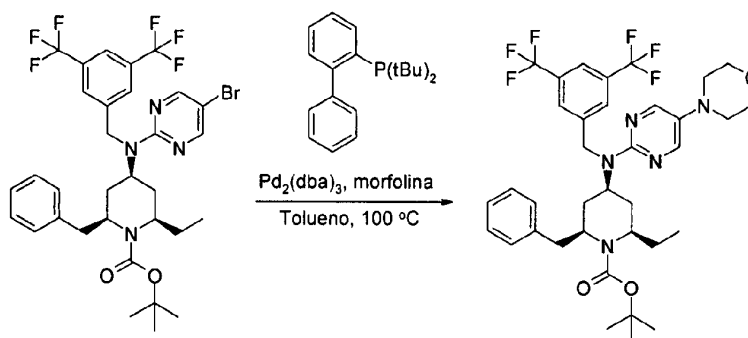
10 Una solución del isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-(5-bromo-pirimidin-2-il-amino)-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico (102 mg, 0,275 mmoles) en DMF (1,5 mL) se enfría a 0°C y se agrega NaH (suspensión en aceite al 60 %, 0,228 mmoles, 5,5 mg). La mezcla se agita a 0°C durante 30 minutos, y se agrega bromuro de 3-cloro-5-trifluorometil-bencilo (113 mg, 0,412 mmoles). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se detiene con agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico (80 mg); ESI-MS m/z: 563 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,70 minutos (condición A).

15

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9.

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material de partida
1		563	2,77 (condición A)	
2		619	2,44 (condición A)	

**Ejemplo 10:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (racémico)



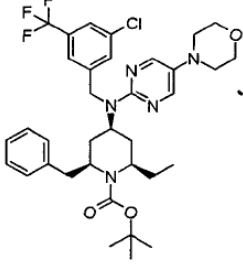
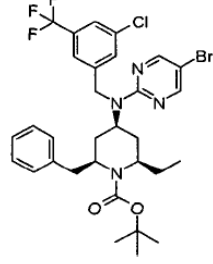
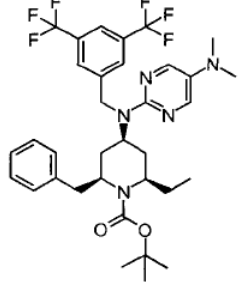
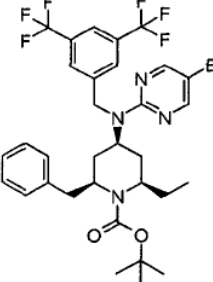
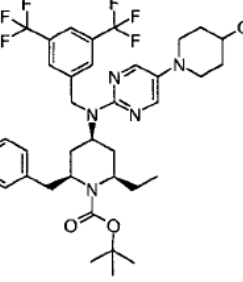
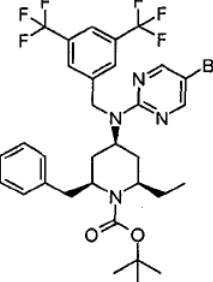
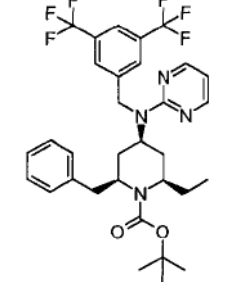
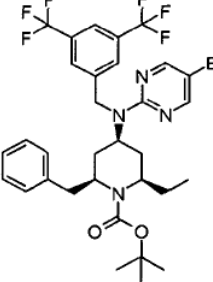
5

10

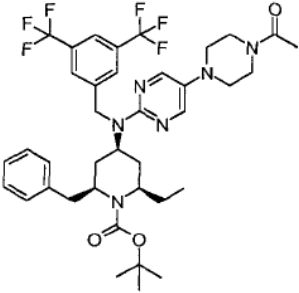
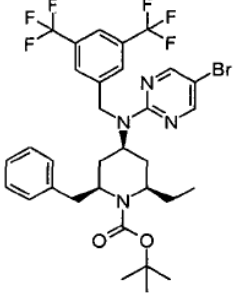
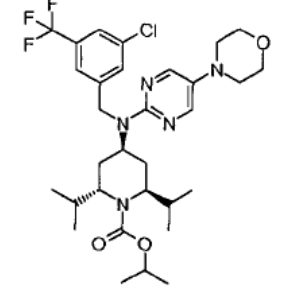
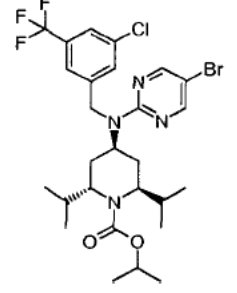
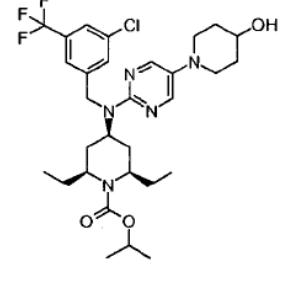
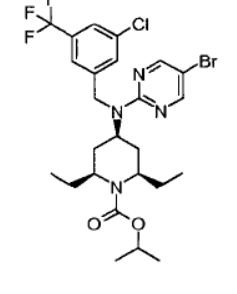
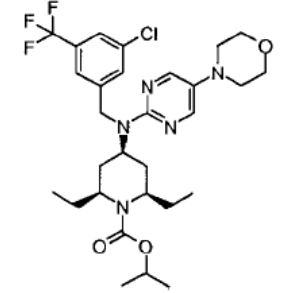
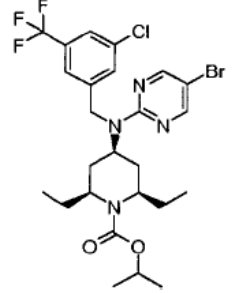
A una mezcla racémica del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (0,038 mmoles, 27 mg) en un matraz purgado con N<sub>2</sub> se le agregan Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,0077 mmoles, 7,0 mg), 2-(diterbutilfosfino)bifenilo (0,0154 mmoles, 4,6 mg), tert-butóxido de sodio (0,154 mmoles, 14,8 mg) y morfolina (0,077 mmoles, 0,0067 mL). El matraz se purga nuevamente con N<sub>2</sub>, se agrega tolueno (0,4 mL), y se calienta a 100°C durante 4 h. La reacción se detiene con sílice y el producto sin purificar se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir una mezcla racémica del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (0,0189 mmoles, 13,37 mg, 50 %); ESI-MS m/z: 708 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,55 minutos (condición A).

15

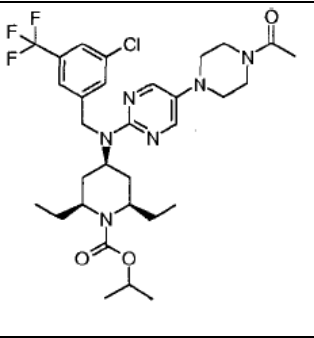
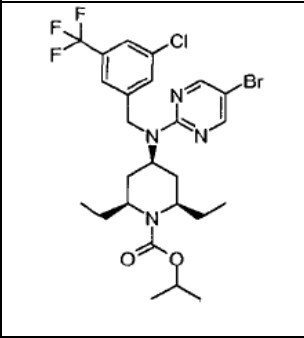
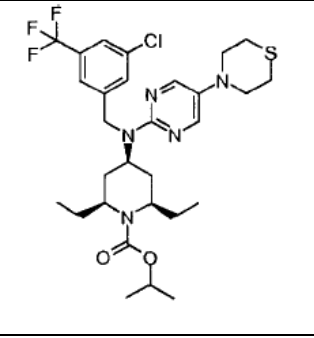
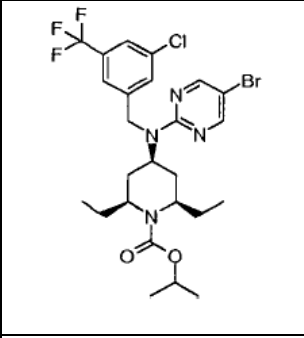
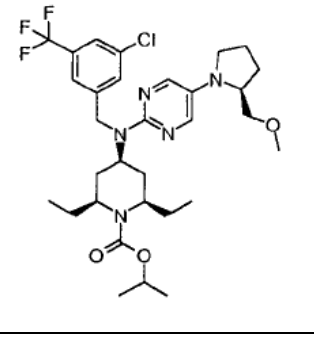
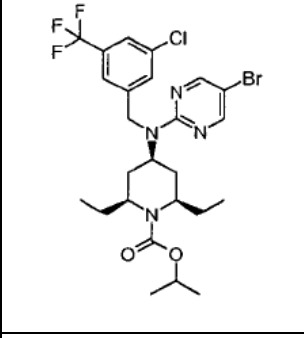
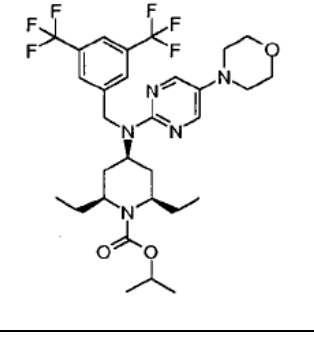
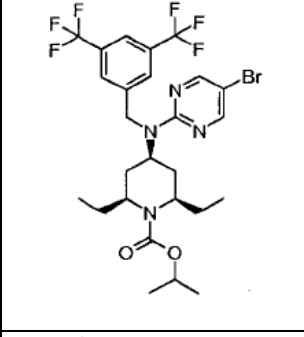
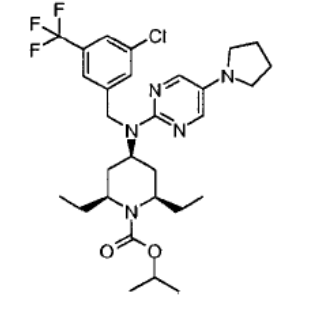
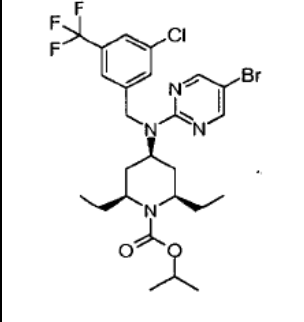
Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10 utilizando las aminas correspondientes.

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material de partida
1	 <p data-bbox="371 689 472 719">racémico</p>	674	2,72 (condición A)	
2	 <p data-bbox="371 1070 472 1099">racémico</p>	666	4,92 (condición B)	
3	 <p data-bbox="371 1458 472 1487">racémico</p>	722	4,62 (condición B)	
4	 <p data-bbox="371 1845 472 1874">racémico</p>	623	5,57 (condición B)	

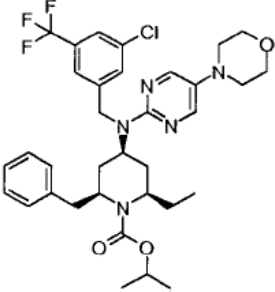
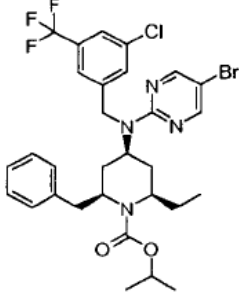
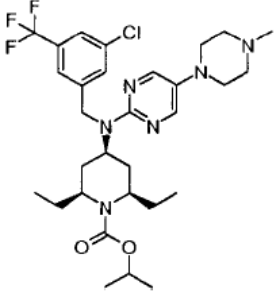
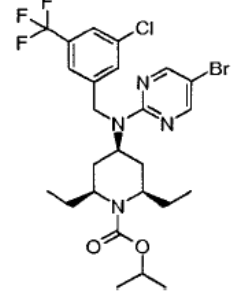
(continuación)

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material de partida
5	 <p data-bbox="371 719 475 745">racémico</p>	749	2,53 (condición A)	
6	 <p data-bbox="371 1115 475 1142">racémico</p>	626	2,57 (condición A)	
7		612	2,17 (condición A)	 <p data-bbox="1173 1485 1434 1570">(LMHDS en vez de tBuONa; THF en vez de tolueno)</p>
8		598	2,47 (condición A)	

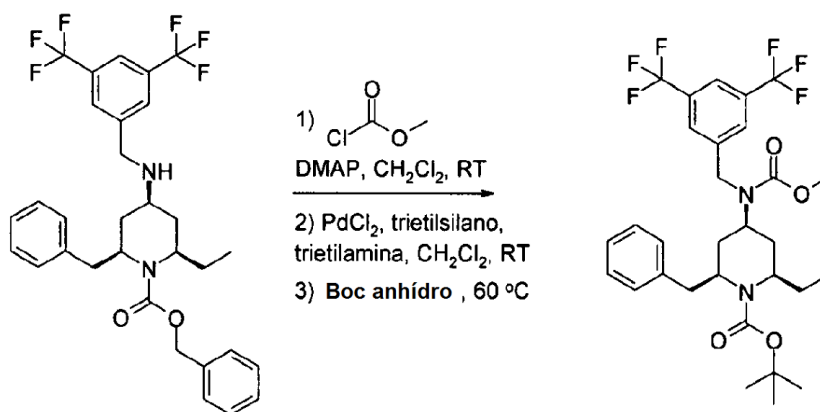
(continuación)

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material de partida
9		639	2,36(condición A)	
10		614	2,47 (condición A)	
11		626	2,37 (condición A)	
12		632	2,41 (condición A)	
13		582	30,8 (condición C)	

(continuación)

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material de partida
14		660	5,49 (condición B)	
15		611	2,17 (condición A)	

**Ejemplo11:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (racémico)



5

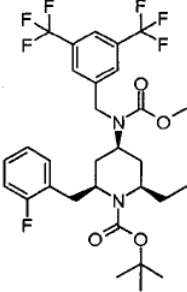
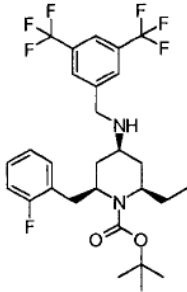
A una solución de una mezcla racémica del bencil éster del ácido 2-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-6-etil-piperidin-1-carboxílico (0,064 mmoles, 37,4 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (10 mL), se le agregan N,N-dimetilamino piridina (0,128 mmoles, 15,6 mg) y cloroformato de metilo (0,128 mmoles, 10,0 mg) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  a temperatura ambiente. Después de agitar durante 14 h, la mezcla de reacción se pasa a través de una almohadilla de gel de sílice, y se concentra bajo presión reducida, para producir el bencil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico, el cual se utiliza en la siguiente reacción sin purificación adicional. Un matraz que contiene el residuo obtenido y  $\text{PdCl}_2$  (0,0064 mmoles, 1,1 mg) se purga con  $\text{N}_2$ . A la mezcla se le agregan trietilsilano (0,128 mmoles, 14,9 mg) y trietilamina (0,0128 mmoles, 1,3 mg) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (0,5 mL). Después de agitar durante 1 hora, se agregan  $\text{PdCl}_2$  (0,0576 mmoles, 9,9 mg) y trietilamina (0,128 mmoles, 13,1 mg) adicionales. Después de agitar durante 45 minutos, se agrega trietilsilano (0,250 mmoles, 29 mg) a la mezcla. La mezcla se deja agitando durante 2 h, y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / Metanol = 100 / 1) para producir el metil éster del ácido 2-bencil-6-etil-piperidin-4-il)-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-carbámico, el cual se utiliza en la siguiente reacción. Se agrega Boc anhídrido (0,09 mmoles, 19 mg) al residuo obtenido. La mezcla se deja agitando a 60 °C

10

15

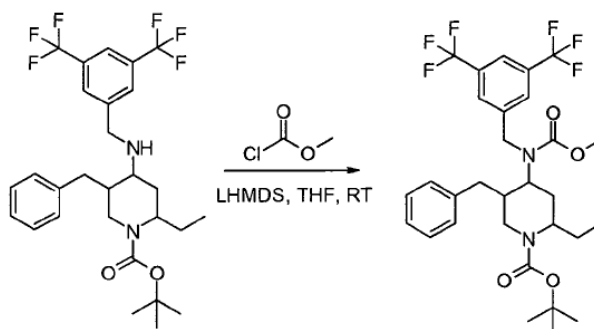
durante 11 h, se enfría a temperatura ambiente, y se purifica sobre TLC preparativa, para producir una mezcla racémica del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (3,5 mg, 9 % en 3 pasos); ESI-MS m/z: 603 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,50 minutos (condición A).

El siguiente compuesto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11.

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material de partida
1	 racémico	621	2,54 (condición A)	

5

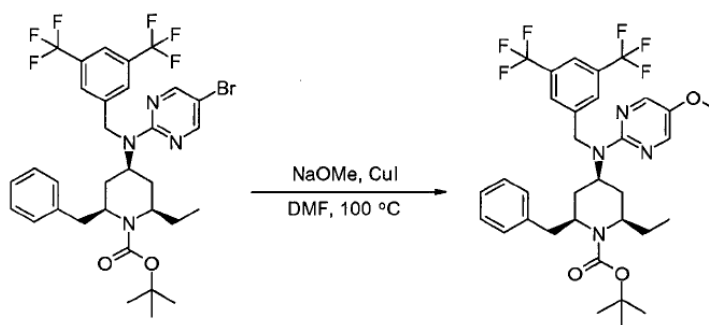
**Ejemplo 12:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 5-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-piperidin-1-carboxílico



10 En un matraz de dos bocas, el tert-butil éster del ácido 5-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-piperidin-1-carboxílico (22 mg, 0,04 mmoles) se disuelve en 0,25 mL de THF anhidro. La solución se enfría a -78°C, y luego se agrega gota a gota LHMDS (0,05 mL, 0,05 mmoles) con agitación. Después de 30 minutos, se agrega gota a gota cloroformato de metilo (0,004 mL, 0,048 mmoles), y la mezcla de reacción se deja reposar a temperatura ambiente.

15 La reacción se detiene con cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL), y la mezcla se extrae con acetato de etilo (20 mL, 2 veces), se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se evapora para dejar el producto sin purificar. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía instantánea, eluyendo con una mezcla de hexanos - acetato de etilo, para producir el tert-butil éster del ácido 5-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-piperidin-1-carboxílico (rendimiento del 40 %); ESI-MS m/z: 603 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,46 minutos (condición A).

**Ejemplo 13:** Tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (racémico)



5 Una mezcla del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (125 mg, 0,162 mmoles), metóxido de sodio (25 % en peso en metanol, 111  $\mu$ l), y yoduro de cobre (62 mg, 0,326 mmoles) en DMF (1,5 mL) se agita a 85°C durante 2,5 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se agregan agua y acetato de etilo. La mezcla se filtra, y el filtrado se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purifica mediante HPLC preparativa, para producir el tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (26 mg); ESI-MS m/z: 653  $[M+1]^+$ , Tiempo de retención: 5,65 minutos (condición B).

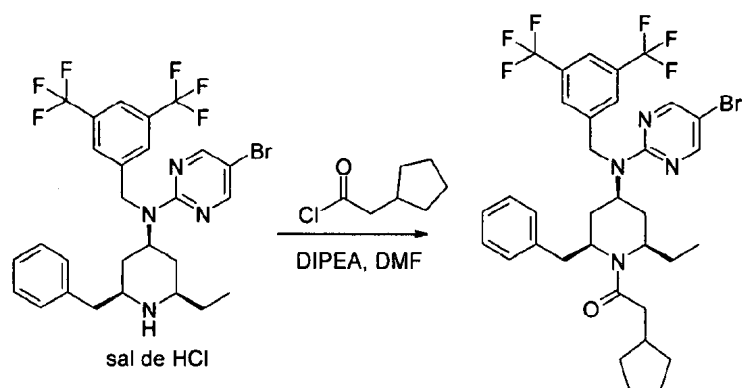
Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13.

No.	Producto	ESI-MS m/z $[M+1]^+$	Tiempo de retención (min)	Material de partida
1		513	5,57 (condición B)	
2		543	5,68 (condición B)	

10

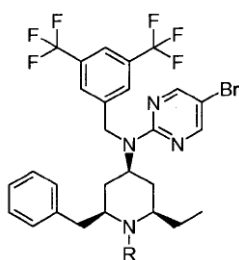
**Ejemplo 14:** Síntesis de 1-(2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-il)-2-ciclopentil-etanona (racémica)





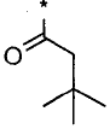
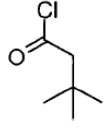
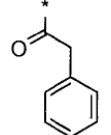
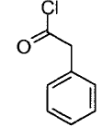
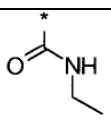
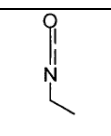
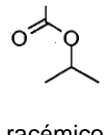
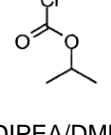
- 5 A una solución de la sal clorhidrato de la 2-bencil-6-etil-piperidin-4-il)-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amina (50 mg, 0,078 mmoles) disuelta en 1 mL de DMF se le agrega diisopropil-etilamina (54,6  $\mu$ L, 0,313 mmoles) y cloruro de ciclopentilacetilo (68  $\mu$ L, 0,470 mmoles) a temperatura ambiente. La solución se agita a 60°C durante 18 h. La mezcla se purifica mediante HPLC preparativa para producir la 1-{2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-il}-2-ciclopentil-etanona (7,1 mg); ESI-MS m/z: 711 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,75 minutos (condición A).

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14.

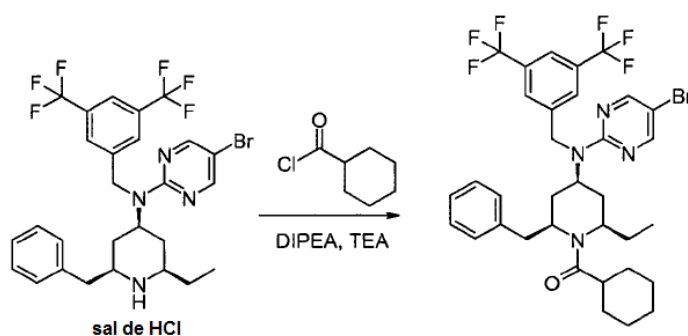


No.	R	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Reactivo (base/solvente)
1	 racémico	673	2.66 (condición A)	 (Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / acetonitrilo)
2	 racémico	671	2,83 (condición A)	 (DIPEA/DMF)
3	 racémico	685	2,66 (condición A)	 (DIPEA/DMF)

(continuación)

No.	R	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Reactivo (base/solvente)
4	 racémico	699	2,73 (condición A)	 (DIPEA/DMF)
5	 racémico	719	2,64 (condición A)	 (DIPEA/DMF)
6	 racémico	672	2,52	 (DIPEA/DMF)
7	 racémico	687	2,78 (condición A)	 (DIPEA/DMF)

**Ejemplo 15:** Síntesis de la 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-il-ciclohexil-metanona (racémico)



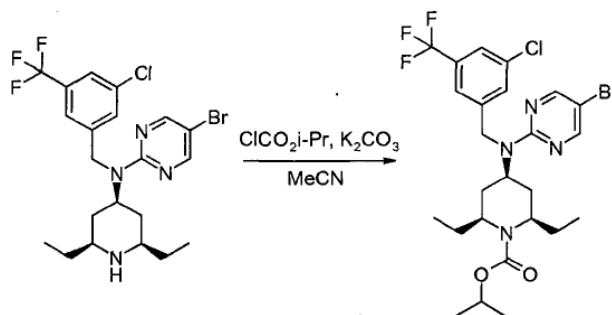
5

10

A una solución de la sal clorhidrato de la 2-bencil-6-etil-piperidin-4-il)-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-H)-amina (50 mg, 0,078 mmoles) disuelta en 1 mL de DMF, se le agregan trietilamina (110  $\mu$ L, 0,78 mmoles) y cloruro de ciclohexanocarbonilo (41  $\mu$ L, 0,313 mmoles) a temperatura ambiente. La solución se agita a 150°C durante 30 minutos mediante un reactor de microondas. La mezcla se purifica mediante HPLC preparativa para producir la 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-il-ciclohexil-metanona (25 mg); ESI-MS m/z: 711 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,73 minutos (condición A).

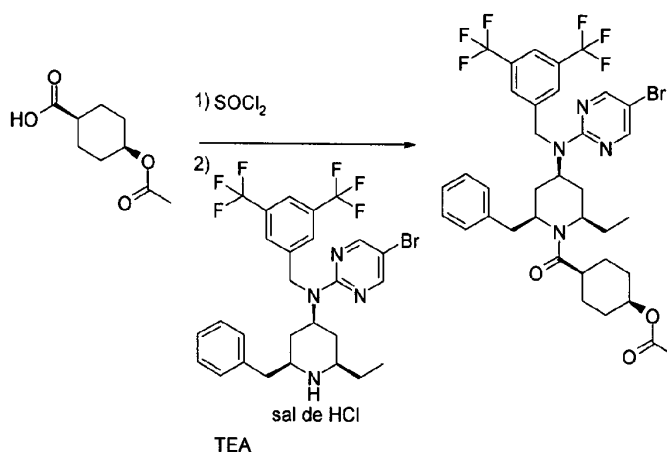
Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15.





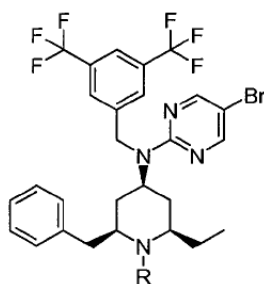
- 5 A una solución de la (5-bromo-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-((28,4R,6R)-2,6-dietil-piperidin-4-il)-amina (386 mg, 0,74 mmoles) en acetonitrilo (3 mL) se le agrega carbonato de potasio (138 mg, 1,0 mmol) y cloroformato de isopropilo (0,11 mL, 1,0 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agita a 100°C durante 3 h, y luego se agrega NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y la capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir el isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (396 mg, 80 %); ESI-MS m/z: 519 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 6,00 minutos (condición B).

- 10 **Ejemplo 17:** Síntesis del 4-{2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carbonil}-ciclohexil éster del ácido acético



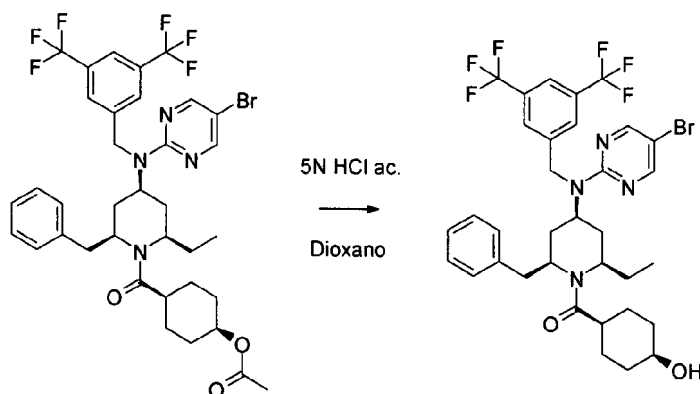
- 15 A una solución del ácido 4-acetoxi-ciclohexanocarboxílico (73 mg, 0,392 mmoles) disuelto en 1 mL de THF, se le agrega cloruro de tionilo (143 μL, 1,69 mmoles) a temperatura ambiente. La solución se agita a temperatura ambiente durante 18 h, y se concentra bajo presión reducida. Al residuo se le agrega una solución de la sal clorhidrato de la 2-bencil-6-etil-piperidin-4-il)-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amina (50 mg, 0,078 mmoles) y trietilamina (110 μL, 0,78 mmoles) en 2 mL de DMF a temperatura ambiente. La solución se agita a 150°C durante 60 min mediante un reactor de microondas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se le agregan agua y diclorometano. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, y se concentra bajo presión reducida.
- 20 El residuo obtenido se purifica mediante HPLC preparativa para producir el 4-{2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carbonil}-ciclohexil éster del ácido acético (2,7 mg); ESI-MS m/z: 769 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,75 minutos (condición A).

El siguiente compuesto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17.



No.	R	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Reactivo
1	 racémico	769	2,76 (condición A)	

**Ejemplo 18:** Síntesis de la {2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluoro-metil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona

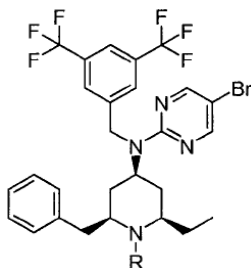


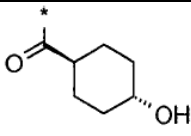
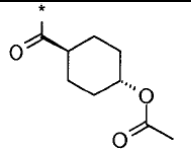
5

A una solución del 4-{2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluoro-metil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carbonil}-ciclohexil éster del ácido acético (4,3 mg, 0,00559 mmoles) disuelto en 1 mL de 1,4-dioxano se le agrega 1 mL de 5 moles / litro de ácido clorhídrico a temperatura ambiente. La solución se agita a 100°C durante 3 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se agrega agua. Los solventes se remueven mediante liofilización para producir la {2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-il)-(4-hidroxi-ciclohexil)-metanona (3,7 mg); ESI-MS m/z: 727 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,64 minutos (condición A).

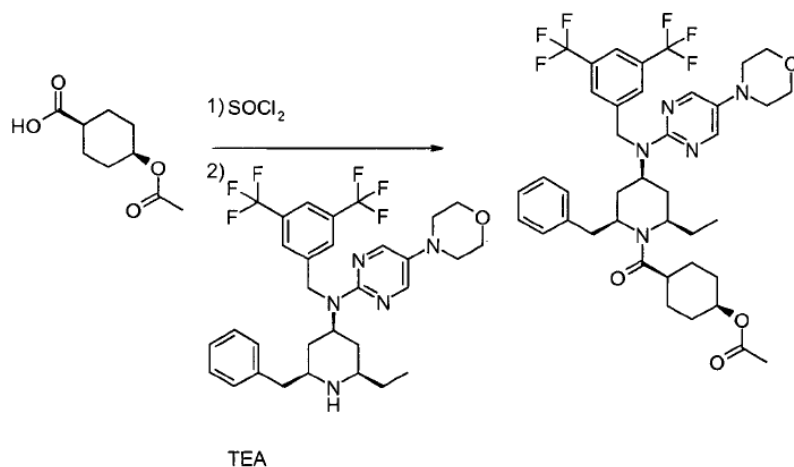
10

El siguiente compuesto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18.

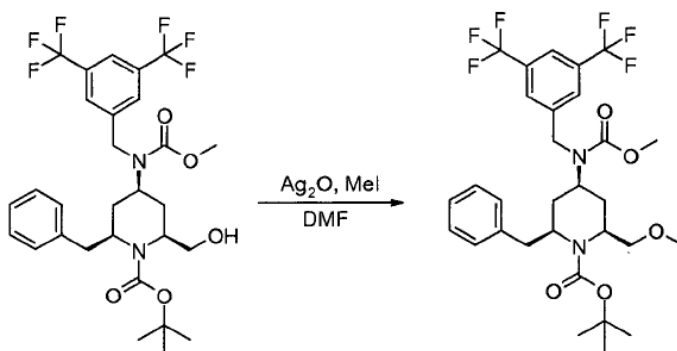


No.	R	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Materiales de partida
1	 racémico	727	2,62 (condición A)	

**Ejemplo 19:** Síntesis del 4-{2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluoro-metil-bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carbonil}-ciclohexil éster del ácido acético



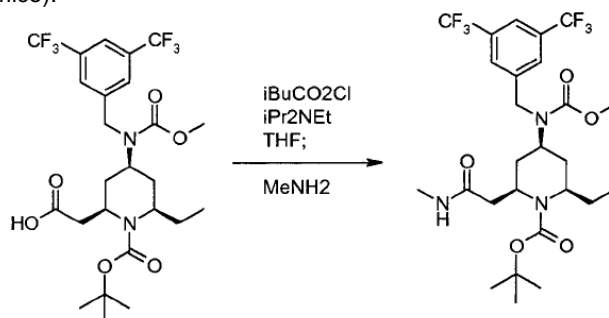
- 5 A una solución del ácido 4-acetoxi-ciclohexanocarboxílico (753 mg, 4,05 mmoles) disuelto en 5 mL de THF, se le agrega cloruro de tionilo (1,48 mL, 20,2 mmoles) a temperatura ambiente. La solución se agita a temperatura ambiente durante 18 h y luego se concentra bajo presión reducida. Al residuo se le agrega una solución de la (2-bencil-6-etil-piperidin-4-il)-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amina (492 mg, 0,81 mmoles) y trietilamina (1,70 mL, 12,2 mmoles) en 10 mL de DMF a temperatura ambiente. La solución se agita a 150°C durante
- 10 60 min mediante un reactor de microondas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se agregan agua y diclorometano. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante HPLC preparativa para producir el 4-{2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carbonil}-ciclohexil éster del ácido acético (163 mg); ESI-MS m/z: 776 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,39 minutos (condición A).
- 15 **Ejemplo 20:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-metoximetil-piperidin-1-carboxílico (racémico)



- 20 Una mezcla del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (10,9 mg, 0,018 mmoles), Ag<sub>2</sub>O (20,8 mg, 0,090 mmoles), y yodometano (11,2 µL, 0,180 mmoles) en 0,4 mL de DMF se agita a 60°C durante 10 h. La mezcla obtenida se filtra, y el filtrado se concentra bajo

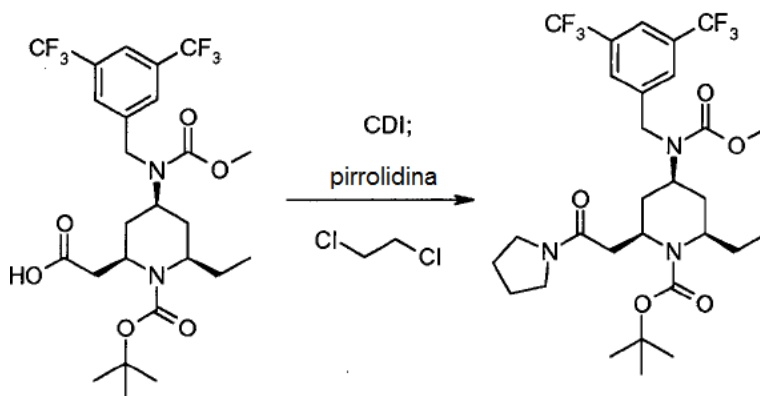
presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante TLC preparativa, para producir el tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-metoximetil-piperidin-1-carboxílico (2 mg); ESI-MS m/z: 619 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,56 minutos (condición A).

5 **Ejemplo 21:** Síntesis de tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-metil-carbamoil-metil-piperidin-1-carboxílico (racémico) y tert-butil éster del ácido metoxicarbonil-amino]-6-metoximetil-piperidin-1-carboxílico (racémico).



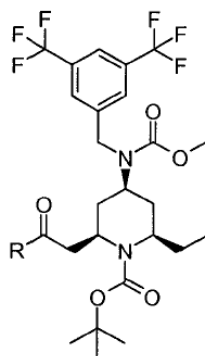
10 A una solución del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-carboxi-metil-6-etil-piperidin-1-carboxílico (60 mg, 0,105 mmoles) en THF (1 mL) se le agrega iPr<sub>2</sub>NEt (0,02 mL, 0,116 mmoles). A la solución enfriada a 0°C se le agregan ClCO<sub>2</sub>iBu (0,015 mL, 0,116 mmoles) y iPr<sub>2</sub>NEt (0,02 mL, 116 mmoles), seguidos por MeNH<sub>2</sub> 2 M en THF (0,5 mL, 0,525 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, se detiene con agua, se extrae dos veces con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentran al vacío para producir un aceite amarillo pálido. El aceite sin purificar se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc) para producir el tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-metil-carbamoil-metil-piperidin-1-carboxílico como un aceite incoloro (40 mg, rendimiento del 65 %). ESI-MS m/z: 584 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,40 minutos (condición A).







**Ejemplo 22:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperidin-1-carboxílico (racémico).



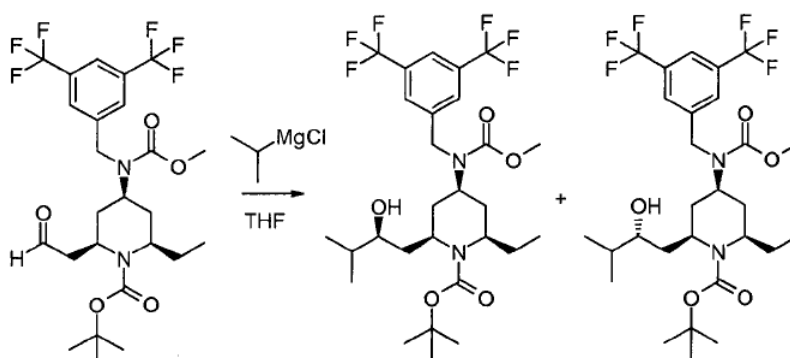
20 A una solución del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-carboxi-metil-6-etil-piperidin-1-carboxílico (15 mg, 0,026 mmoles) en 1,2-dicloroetano se le agrega 1,1'-carbonyldiimidazol (6 mg, 0,034 mmoles). Después de 1 hora, se agrega pirrolidina (0,011 mL, 0,13 mmoles), y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra al vacío, y se purifica directamente mediante TLC preparativa (4:1 EtOAc-Hex) para producir el tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperidin-1-carboxílico como un aceite incoloro (16 mg, rendimiento del 97 %). ESI-MS m/z: 624 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,56 minutos (condición A).

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 22.



No.	R	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Reactivos
1	 racémico	598	2,53 (condición A)	
2	 racémico	612	2,53 (condición A)	
3	 racémico	626	2,60 (condición A)	

**Ejemplo 23:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-hidroxi-3-metil-butil)-piperidin-1-carboxílico (diasterómeros individuales, racémico).



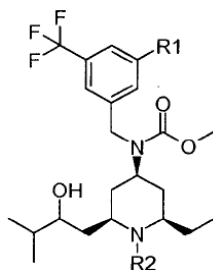
5

A una solución del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-oxo-etil)-piperidin-1-carboxílico (22 mg, 0,040 mmoles) en THF (1,5 mL) a -40°C se le agrega iPrMgCl 2 M (0,22 mL, 0,436 mmoles) y se agita a -40°C durante 1 hora. La mezcla se detiene con cloruro de amonio acuoso saturado, se extrae dos veces con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra al vacío. La mezcla del producto sin purificar se purifica mediante TLC preparativa (3:1 Hexano-EtOAc, dos veces) para producir dos diasterómeros del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-hidroxi-3-metil-butil)-piperidin-1-carboxílico (más polar: 8 mg, menos polar: 3 mg). Isómero polar: ESI-MS m/z: 599 [M+1]<sup>+</sup>, tiempo de retención: 2,61 minutos (condición A). Isómero menos polar: ESI-MS m/z: 599 [M+1]<sup>+</sup>, tiempo de retención: 2,72 minutos (condición A).

10

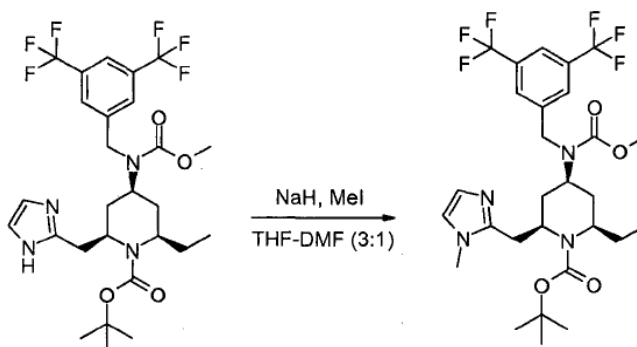
15 El siguiente compuesto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23.





No.	R1	R2	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
1	 racémico		551	2,4 (condición A)

**Ejemplo 24:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il-metil)-piperidin-1-carboxílico (racémico).



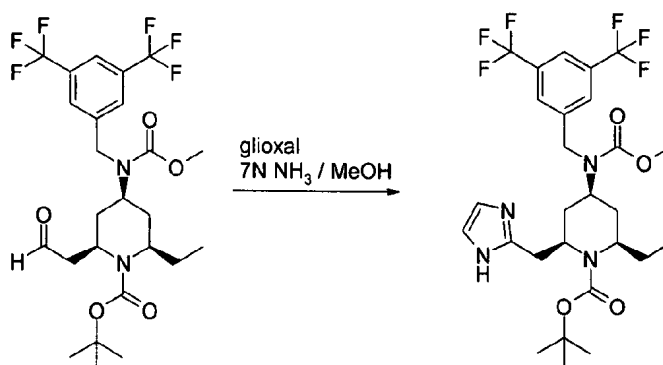
5

A una solución del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(1H-imidazol-2-il-metil)-piperidin-1-carboxílico (9 mg, 0,015 mmoles) en THF (0,3 mL) y DMF (0,1 mL) se le agrega NaH (1 mg, 0,015 mmoles) seguido por yodometano (0,001 mL, 0,018 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se detiene con agua, se extrae dos veces con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. La TLC preparativa (EtOAc al 100 %) produce el tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxi-carbonil-amino]-2-etil-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il-metil)-piperidin-1-carboxílico como un aceite incoloro (5 mg, rendimiento del 54 %). ESI-MS m/z: 607 [M+1]<sup>+</sup>, tiempo de retención: 2,23 minutos (condición A).

10

**Ejemplo 25:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(1H-imidazol-2-il-metil)-piperidin-1-carboxílico (racémico).

15

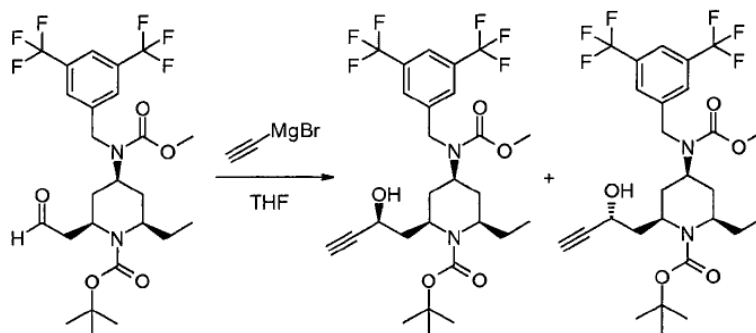


A una mezcla del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-oxo-etil)-piperidin-1-carboxílico (18 mg, 0,0324 mmoles) y glicoxal al 40 % en agua (0,017 mL, 0,117 mmoles) se le agrega amoníaco 7 N en metanol (1,5 mL). La mezcla se agita durante 18 h a temperatura ambiente en un tubo sellado. Se agrega una cantidad adicional de glicoxal (0,005 mL, 0,034 mmoles), y la mezcla se agita durante otra hora. La mezcla se concentra luego al vacío, y se purifica directamente mediante TLC preparativa (3 % de MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir el tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(1H-imidazol-2-il-metil)-piperidin-1-carboxílico (23 mg, cuantitativo). ESI-MS m/z: 593 [M+1]<sup>+</sup>, tiempo de retención: 2,25 minutos (condición A).

5

**Ejemplo 26:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-hidroxi-but-3-inil)-piperidin-1-carboxílico (diastereómeros individuales, racémico).

10

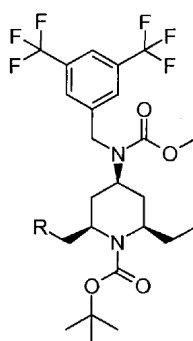


A una solución de bromuro de etinilmagnesio en THF (1 mL, 0,5 mmoles) y THF (1 mL) a 0°C, se le agrega el tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-oxo-etil)-piperidin-1-carboxílico en THF (2 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se enfría a 0°C nuevamente, y se agrega otra porción de bromuro de etinilmagnesio (1 mL, 0,5 mmoles). La mezcla se agita durante 15 min, luego se detiene con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, se extrae dos veces con acetato de etilo, la capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío para producir una mezcla diaestereomérica del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-hidroxi-but-3-inil)-piperidin-1-carboxílico como una espuma incolora (255 mg, cuantitativo). Luego se purifica una pequeña porción mediante TLC preparativa para producir dos diastereómeros (diastereómero polar: 7 mg, diastereómero menos polar: 8 mg). Diastereómero polar: ESI-MS m/z: 581 [M+1]<sup>+</sup>, tiempo de retención: 2,48 minutos (condición A). Diastereómero menos polar: ESI-MS m/z: 581 [M+1]<sup>+</sup>, tiempo de retención: 2,50 minutos (condición A).

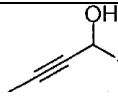
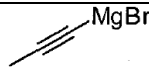
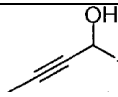
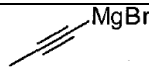
15

20

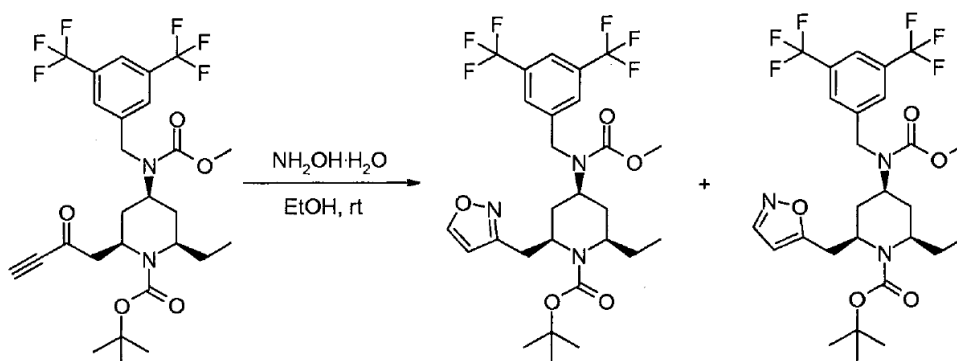
Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 26.



25

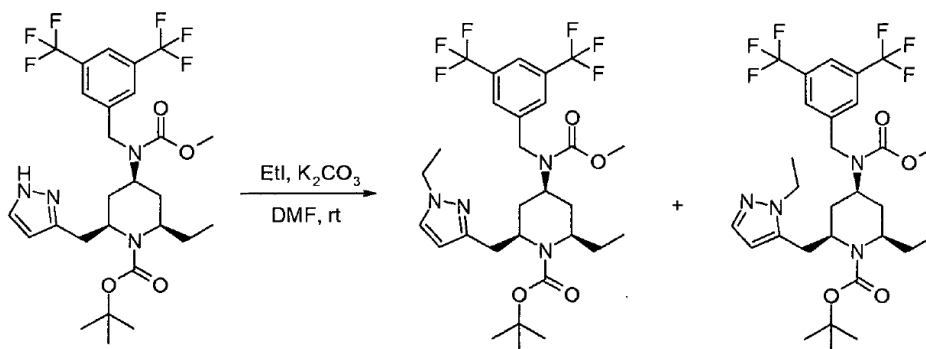
No.	R1	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Reactivo
1	 diastereómero individual A	595	2,57 (condición A)	
2	 diastereómero individual B	595	2,55 (condición A)	

**Ejemplo 27:** Síntesis de tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-isoxazol-3-il-metil-piperidin-1-carboxílico y tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-isoxazol-5-il-metil-piperidin-1-carboxílico (mezcla de dos compuestos racémicos).



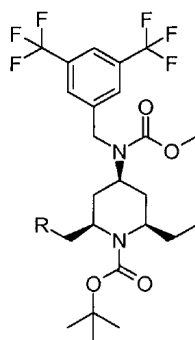
A una solución del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-oxo-but-3-inil)-piperidin-1-carboxílico (68 mg, 0,117 mmoles) en etanol (1 mL) se le agrega hidroxilamina acuosa al 50% (0,155 mL, 2,35 mmoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min, luego se extrae dos veces con cloruro de metileno, la fase orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El aceite sin purificar se purifica mediante TLC preparativa (2:1 Hex-Acetona) para producir una mezcla en proporción 1:1 del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-isoxazol-3-il-metil-piperidin-1-carboxílico y tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-isoxazol-5-il-metil-piperidin-1-carboxílico (48 mg, rendimiento del 69 %). ESI-MS m/z: 594 [M+1]<sup>+</sup>, tiempo de retención: 4,28 min (un solo pico, condición C).

**Ejemplo 28:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-metil-2H-pirazol-3-il-metil)-piperidin-1-carboxílico (racémico).



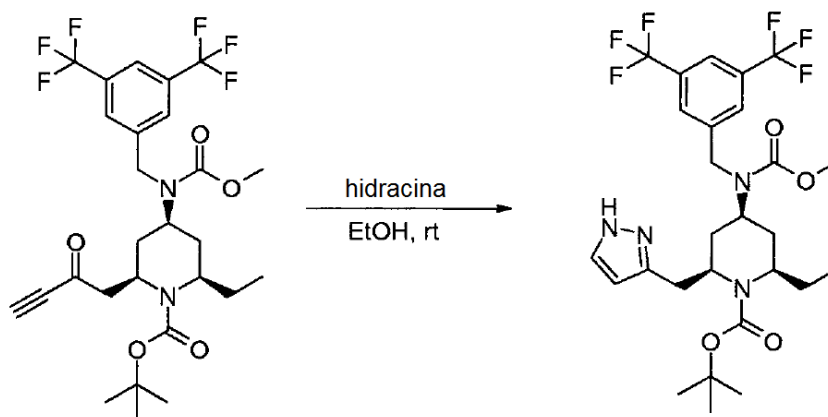
- 5 A una solución del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(1H-pirazol-3-il-metil)-piperidin-1-carboxílico (20 mg, 0,0337 mmoles) y carbonato de potasio (9 mg, 0,0674 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,2 mL) se le agrega yodoetano (0,008 mL, 0,101 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 20 h. A la mezcla se le agrega nuevamente yodoetano (0,1 mL, 1,25 mmoles). La mezcla se calienta a 60°C
- 10 durante 8 h, y luego se agrega agua. La mezcla se extrae con cloruro de metileno utilizando un separador de fases. La purificación mediante TLC preparativa (1:1 EtOAc-Hex) produce dos regioisómeros: tert-butil éster del ácido 4-[(3,S-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(1-etil-1H-pirazol-3-il-metil)-piperidin-1-carboxílico (9,3 mg, rendimiento del 44 %). ESI-MS m/z: 621 [M+1]<sup>+</sup>, tiempo de retención: 2,59 min (condición A); tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-etil-2H-pirazol-3-il-metil)-piperidin-1-carboxílico (1,1 mg, rendimiento del 5 %). ESI-MS m/z: 621 [M+1]<sup>+</sup>, tiempo de retención: 2,57 min (condición A).

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28.



No.	R1	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
1		607	2,51 (condición A)
2		635	2,4 (condición A)

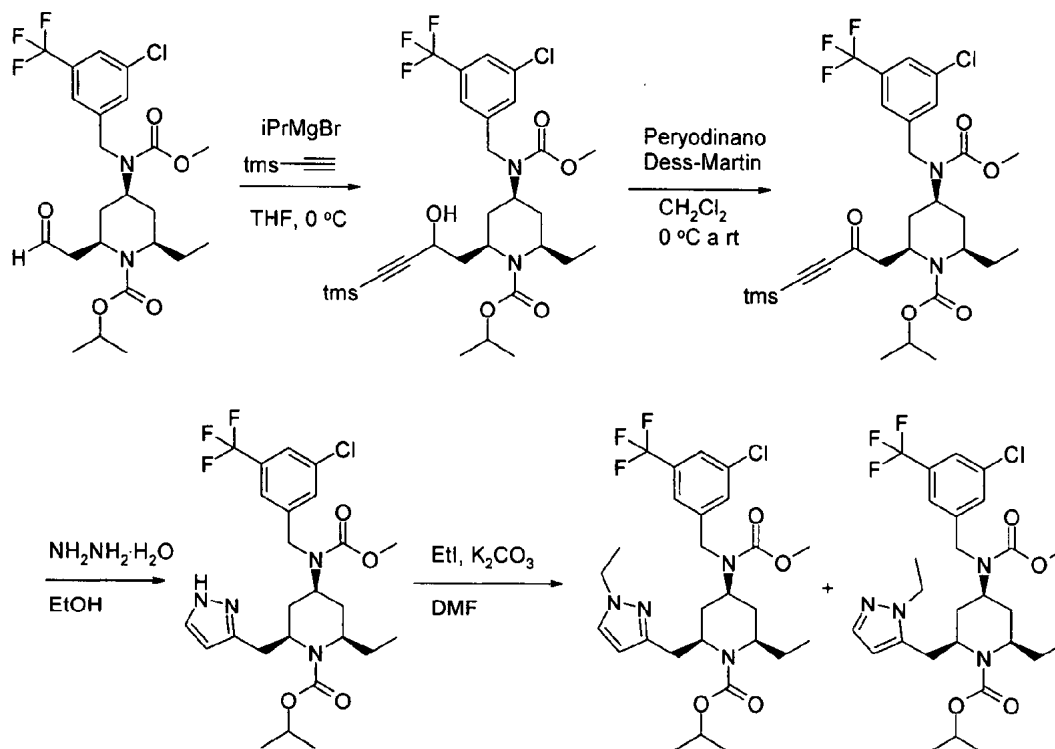
- 15 **Ejemplo 29:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(1H-pirazol-3-il-metil)-piperidin-1-carboxílico (racémico).



- 20 A una solución del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-oxo-but-3-inil)-piperidin-1-carboxílico (117 mg, 0,202 mmoles) en etanol (2 mL) se le agrega hidracina monohidratada (0,196 mL, 4,04 mmoles) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se agrega agua. La mezcla se extrae dos veces con cloruro de metileno, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para producir el tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(1H-pirazol-3-il-metil)-piperidin-1-

carboxílico como una espuma incolora (120 mg, cuantitativo). ESI-MS  $m/z$ : 593  $[M+1]^+$ , tiempo de retención: 2,36 min (condición A).

**Ejemplo 30:** Síntesis de isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(1-etil-1H-pirazol-3-il-metil)-piperidin-1-carboxílico (racémico) e isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-etil-2H-pirazol-3-il-metil)-piperidin-1-carboxílico (racémico).



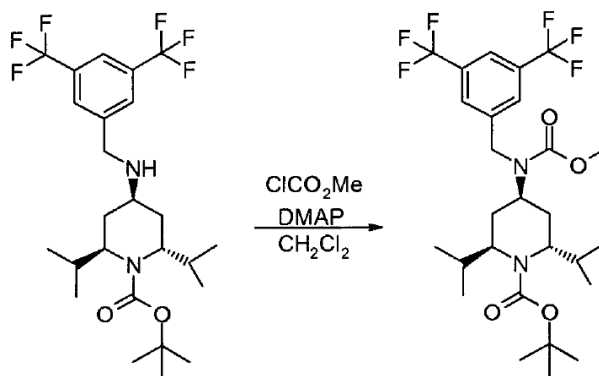
A una solución de trimetilsililacetileno (0,236 mL, 1,70 mmoles) en THF (3 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$  se le agrega  $i\text{PrMgBr}$  0,8 M (2,1 mL, 1,70 mmoles), seguido por isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-oxo-etil)-piperidin-1-carboxílico (430 mg, 0,848 mmoles) en THF (3 mL). La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. La reacción se detiene con cloruro de amonio acuoso saturado, se extrae dos veces con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para producir el alcohol sin purificar. A una solución del alcohol sin purificar en cloruro de metileno (10 mL) a  $0^{\circ}\text{C}$  se le agrega peryodinano Dess-Martin (1,45 g, 3,42 mmoles) y se agita durante 3 h. La mezcla de reacción se diluye con dietil éter, se detiene con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  acuoso saturado, luego se extrae dos veces con dietil éter, la capa orgánica combinada se lava con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, salmuera, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc-Hexano) produce el isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-oxo-4-trimetilsilanil-but-3-inil)-piperidin-1-carboxílico como una espuma incolora (298 mg, rendimiento del 58 %). ESI-MS  $m/z$ : 603  $[M+1]^+$ , tiempo de retención: 2,51 min (condición A).

A una solución del isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-oxo-4-trimetilsilanil-but-3-inil)-piperidin-1-carboxílico (264 mg, 0,438 mmoles) en etanol (3,5 mL) se le agrega monohidrato de hidracina (0,425 mL, 8,76 mmoles). La mezcla se agita durante 2,5 h, luego se detiene con agua, se extrae dos veces con acetato de etilo, la capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío para producir el isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(1H-pirazol-3-il-metil)-piperidin-1-carboxílico como una espuma incolora (243 mg, cuantitativo). ESI-MS  $m/z$ : 545  $[M+1]^+$ , tiempo de retención: 2,10 min (condición A).

A una solución del isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(1H-pirazol-3-il-metil)-piperidin-1-carboxílico (243 mg, 0,446 mmoles) en THF (4,5 mL) y DMF (1,5 mL) a  $0^{\circ}\text{C}$ , se le agrega NaH (21 mg, aproximadamente 0,147 mmoles). La mezcla se calienta a  $60^{\circ}\text{C}$ , luego se le agrega yodoetano (0,071 mL, 0,892 mmoles), se agita durante 70 min, y luego se detiene con agua. La mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo, se lava dos veces con NaCl acuoso al 5%, una vez con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto sin purificar se purifica primero con cromatografía en columna de gel de sílice seguida por TLC preparativa (3% de  $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para producir dos regioisómeros: Isopropil éster del ácido 4-[(3-

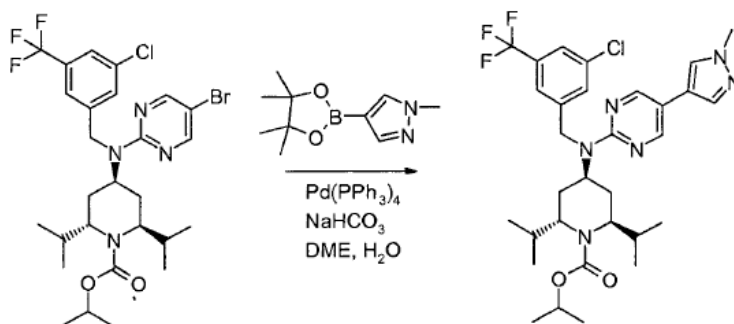
cioro-5-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(1-etil-1H-pirazol-3-il-metil)-piperidin-1-carboxílico (279 mg). ESI-MS  $m/z$ : 573  $[M+1]^+$ , tiempo de retención: 4,49 min (condición C). Isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-etil-2H-pirazol-3-il-metil)-piperidin-1-carboxílico (18,2 mg). ESI-MS  $m/z$ : 573  $[M+1]^+$ , tiempo de retención: 4,38 min (condición C).

- 5 **Ejemplo 31:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-(3,5-di-tri-fluorometil-bencil-metoxicarbonil-amino)-2,6-trans-di-isopropil-piperidin-1-carboxílico (racémico)



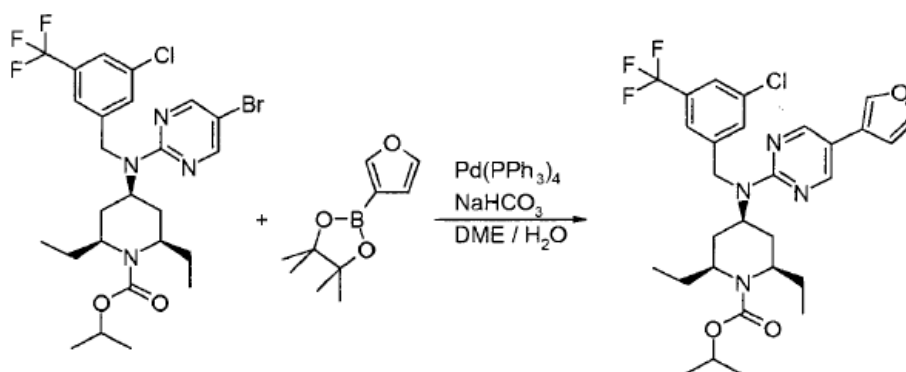
- 10 A una mezcla del tert-butil éster del ácido 4-(3,5-di-tri-fluorometil-bencil-amino)-2,6-diisopropil-piperidin-1-carboxílico (0,034 mmoles, 18,6 mg) y DMAP (0,068 mmoles, 8,2 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 mL), se le agrega cloroformato de metilo (0,068 mmoles, 5  $\mu\text{L}$ ) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purifica mediante PTLC (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir el tert-butil éster del ácido 4-(3,5-di-tri-fluorometil-bencil-metoxicarbonil-amino)-2,6-trans-diisopropil-piperidin-1-carboxílico (17,3 mg, 57%); ESI-MS  $m/z$ : 569,00  $[M+1]^+$ , Tiempo de retención: 2.71 min (condición A).

- 15 **Ejemplo 32:** Síntesis del isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2,6-trans-diisopropil-piperidin-1-carboxílico (racémico)



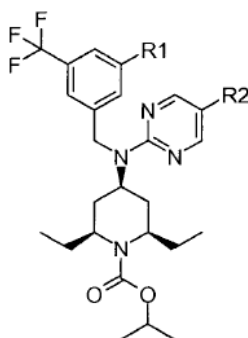
- 20 A una mezcla del isopropil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-trans-di-isopropil-piperidin-1-carboxílico (0,24 mmoles, 148 mg) en un matraz purgado con  $\text{N}_2$  se le agregan  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,05 mmoles, 75 mg), pinacol éster del ácido 1-metil-pirazol-4-borónico (0,36 mmoles, 75 mg), carbonato ácido de sodio (0,46 mmoles, 40 mg) en DME y  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla de reacción se calienta a  $95^\circ\text{C}$  durante 2 h. Después de separar la capa acuosa, la capa orgánica se filtra y se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir el isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2,6-trans-diisopropil-piperidin-1-carboxílico (107 mg, 72%); ESI-MS  $m/z$ : 621,94  $[M+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,59 min (condición A).

- 25 **Ejemplo 33:** síntesis del isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-furan-3-il-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico



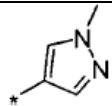
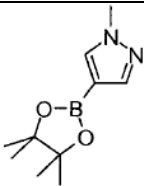
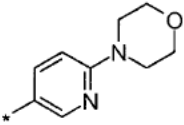
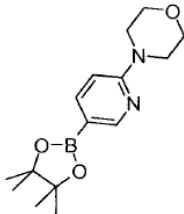
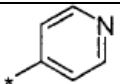
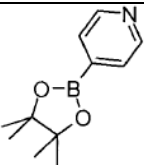
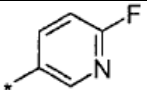
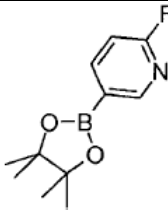
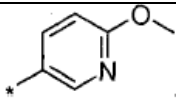
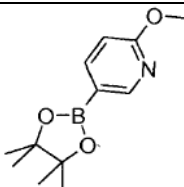
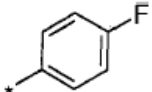
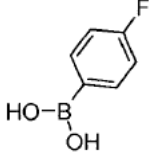
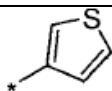
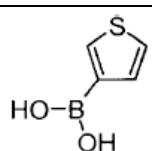
- 5 Una mezcla del isopropil éster del ácido 4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (0,1 mmoles, 59 mg), 2-furan-3-il-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxo-borolano (0,15 mmoles, 29 mg), tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0) (0,01 mmoles, 11,5 mg), y carbonato ácido de sodio (0,2 mmoles, 17 mg) en 1,2-dimetoxi-etano (1 mL) y agua (0.4 mL), se deja calentar a 95°C y se agita durante 3 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y luego se agrega agua. La mezcla se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-furan-3-il-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (34 mg, 59 %); ESI-MS m/z: 579 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,60 min (condición A).
- 10

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33.



No.	R1	R2	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Reactivos
1			611	2,54 (condición A)	
2			579	2,42 (condición A)	

(continuación)

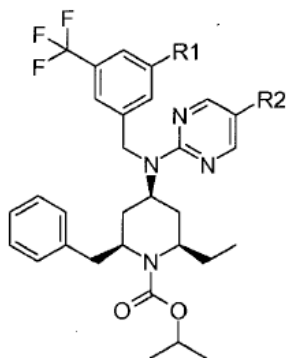
No.	R1	R2	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Reactivos
3	*-Cl		593	2,49 (condición A)	
4	*-Cl		675	2,21 (condición A)	
5	*-Cl		590	2,20 (condición A)	
6	*-Cl		608	2,56 (condición A)	
7	*-Cl		620	2,73 (condición A)	
8	*-Cl		607	2,62 (condición A)	
9	*-Cl		595	2,60 (condición A)	


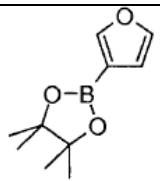

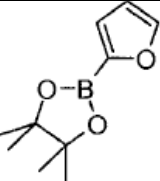
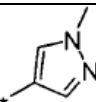
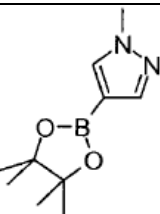


(continuación)

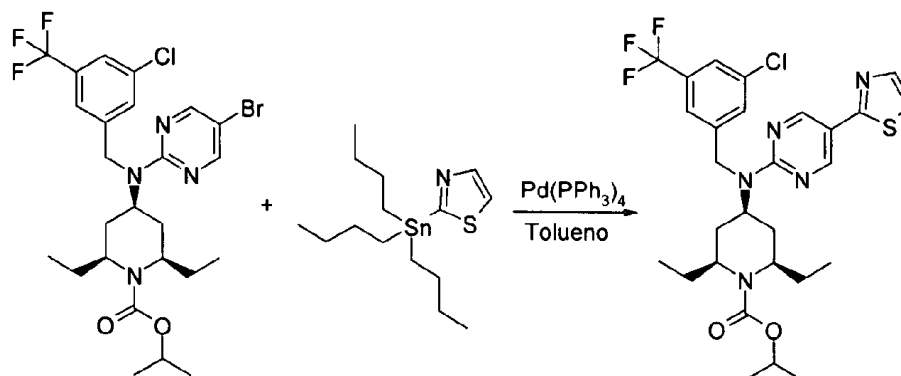
No.	R1	R2	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Reactivos
10			620	2,24 (condición A)	
11			590	2,20 (condición A)	
12			624	2,12 (condición A)	

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33.



No.	R1	R2	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Reactivos
1	*-Cl		641	5,78 (condición B)	
2	*-Cl		641	5,97 (condición B)	
3	*-Cl		655	5,52 (condición B)	

**Ejemplo 34:** Síntesis del isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-tiazol-2-il-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico

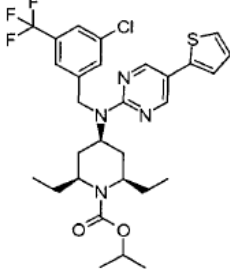
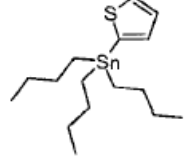
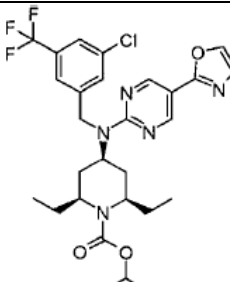
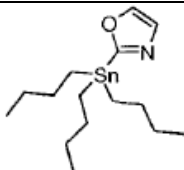


5

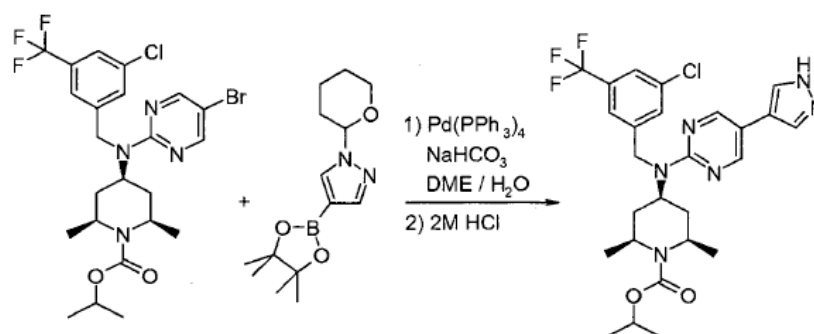
Una mezcla del isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (100 mg, 0,17 mmoles), 2-tributil-estananil-tiazol (64  $\mu$ L, 0,20 mmoles), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (20 mg, 0,017 mmoles) en tolueno (2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se agita durante 2 h a 110°C, y luego durante 3 h a 130°C. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y el residuo obtenido se purifica mediante PTLC para producir el isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-tiazol-2-il-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (63 mg); ESI-MS m/z: 596 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,59 min (condición A).

10

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 34.

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Reactivo
1		595	2,65 (condición A)	
2		580	2,56 (condición A)	

**Ejemplo 35:** Síntesis del isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico



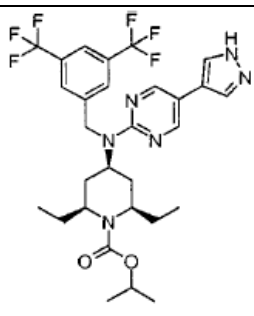
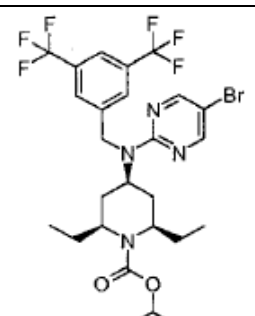
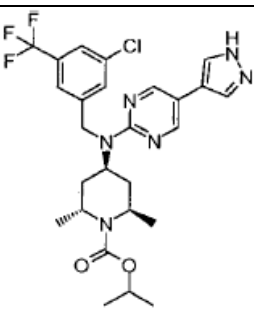
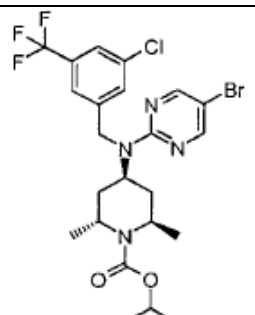
5

Una mezcla del isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[[5-bromo-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico (54 mg, 0,0958 mmoles), 1-(tetrahidro-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,144 mmoles), tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0) (0,01 mmoles, 11 mg), y carbonato ácido de sodio (0,2 mmoles, 20 mg) en 1,2-dimetoxi-etano (1 mL) y agua (0,2 mL), se deja calentar a 90°C y se agita durante 6 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y luego se agrega HCl 2 M en metanol. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se basifica con bicarbonato de sodio saturado y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante PTLC (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico (6 mg); ESI-MS m/z: 551 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,29 min (condición A).

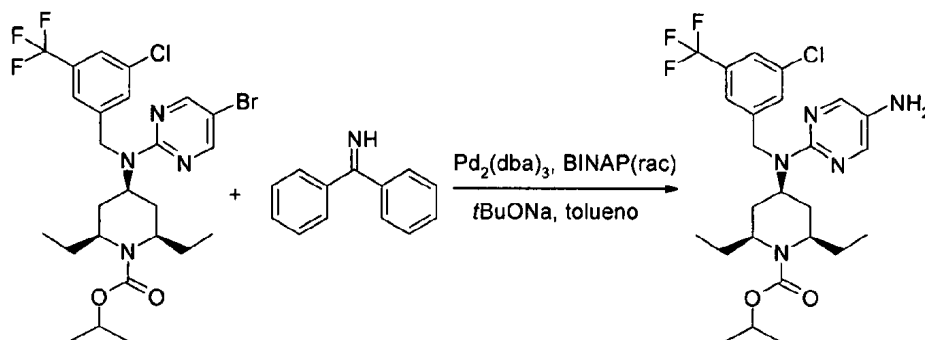
10

15

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35.

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material de partida
1		613	2,34	
2		551	2,23 (condición A)	

**Ejemplo 36:** Síntesis del isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[(5-amino-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico



5

Una mezcla del isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico (365 mg, 0,617 mmoles), benzhidrilidenamina (124  $\mu$ L, 0,740 mmoles), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (56 mg, 0,0617 mmoles), y tert-butóxido de sodio (89 mg, 0,925 mmoles) en tolueno (4 mL), se agita a 110°C durante 3 h. Después de que la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se le agrega agua, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en THF (4 mL), y se agrega HCl 2 M acuoso (4 mL). La mezcla se agita durante 30 min, y se enfría a 0°C. A la mezcla se le agrega NaOH 5 M acuoso, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[(5-amino-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (253 mg); ESI-MS m/z: 528 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,16 min (condición A).

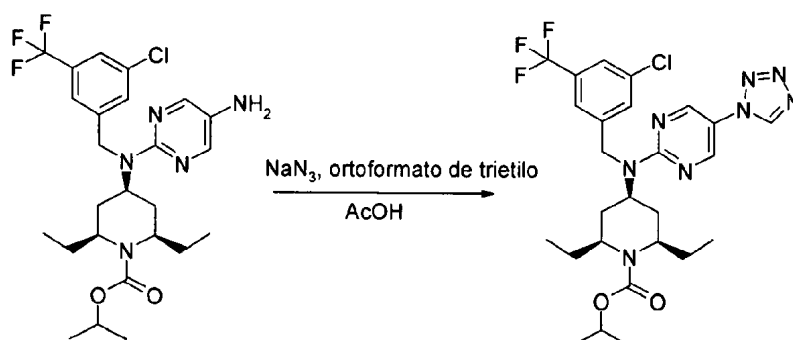
10

15

El siguiente compuesto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo 36.

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material de partida
1		562	2,09 (condición A)	

**Ejemplo 37:** Síntesis del isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-tetrazol-1-il-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico

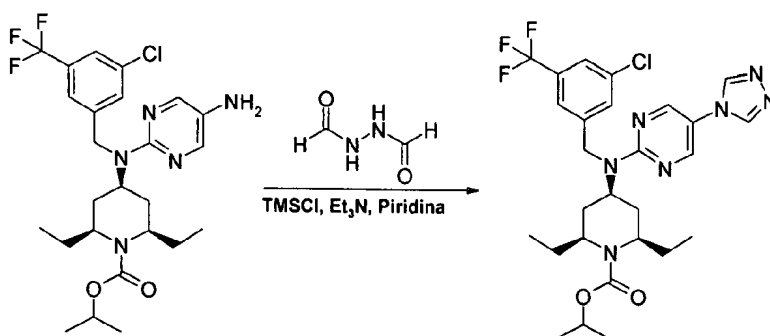


- 5 A una mezcla del isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[(5-amino-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (74 mg, 0,140 mmoles) en ácido acético (1 mL) se le agrega ortoformato de trietilo (35  $\mu$ L, 0,2 mmoles). Después de que la mezcla se agita a 75°C durante 30 min, se agrega azida de sodio (27 mg, 0,420 mmoles) y se agita a 80°C durante 3 h. Después de que la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se le agrega agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-tetrazol-1-il-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (70 mg); ESI-MS m/z: 581 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,42 min (condición A).

El siguiente compuesto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo 37.

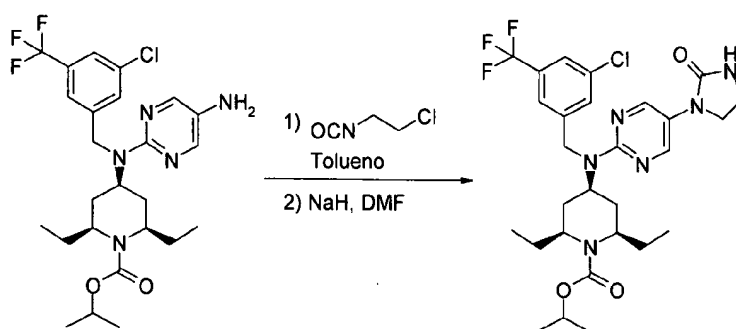
No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material de partida
1		615	2,35 (condición A)	

**Ejemplo 38:** Síntesis del isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-[1,2,4]-triazol-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico



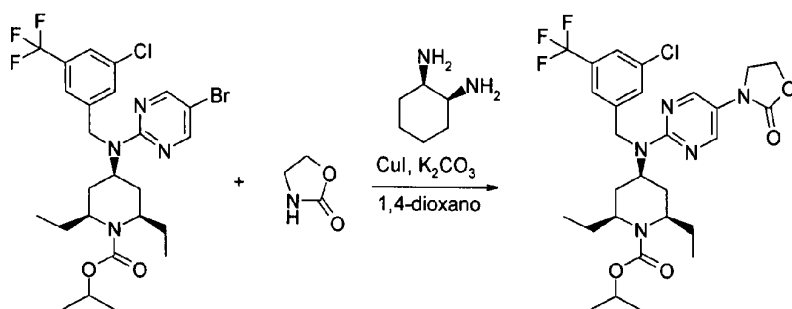
5 Una mezcla del isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[(5-amino-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (65 mg, 0,123 mmoles), 1,2-diformilhidracina (33 mg, 0,369 mmoles), TMSCl (156  $\mu$ L, 1,23 mmoles), y trietilamina (103  $\mu$ L, 0,739 mmoles) en piridina (1 mL) se agita a 95°C durante 16 h. Después de que la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se le agrega agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol / diclorometano) para producir el isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-[1,2,4]-triazol-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (51 mg); ESI-MS m/z: 580 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,24 min (condición A).

**Ejemplo 39:** Síntesis del isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico



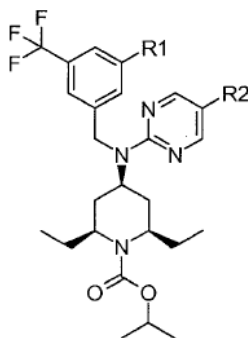
15 Una mezcla del isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[(5-amino-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (74 mg, 0,140 mmoles) e isocianato de 2-cloro-etilo (34  $\mu$ L) en tolueno (1 mL) se agita a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se le agrega agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se pasa a través de una almohadilla de gel de sílice, y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El producto obtenido se disuelve en DMF (1 mL) y se agrega hidruro de sodio (al 60 % en aceite: 6 mg, 0,147 mmoles). Después de agitar durante 1,5 h, se le agrega agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida para producir el isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico; ESI-MS m/z: 597 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,33 min (condición A).

**Ejemplo 40:** Síntesis del isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-5-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico



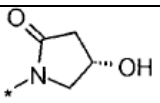
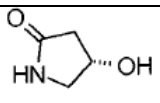
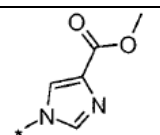
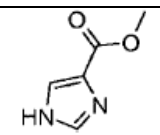
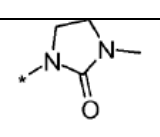
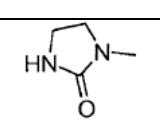
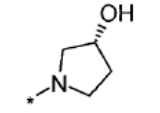
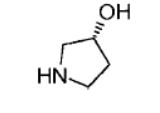
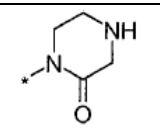
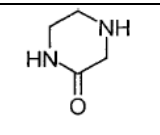
- Una mezcla del isopropil éster del ácido 4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (0,05 mmoles, 30 mg), oxazolidin-2-ona (0,05 mmoles, 5 mg), yoduro de cobre (0,05 mmoles, 10 mg), trans-ciclohexano-1,2-diamina (0,05 mmoles, 6 mg), y carbonato de potasio (0,1 mmoles, 14 mg) en 1,4-dioxano (0,3 mL), se deja calentar a 110°C y se agita durante 19 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y luego se agrega amoníaco acuoso. La mezcla se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluoro-metil-bencil)-5-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-pirimidin-2-il]-amino-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (26 mg, 87 %); ESI-MS m/z: 598 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,44 min (condición A).

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo del procedimiento del Ejemplo 40.

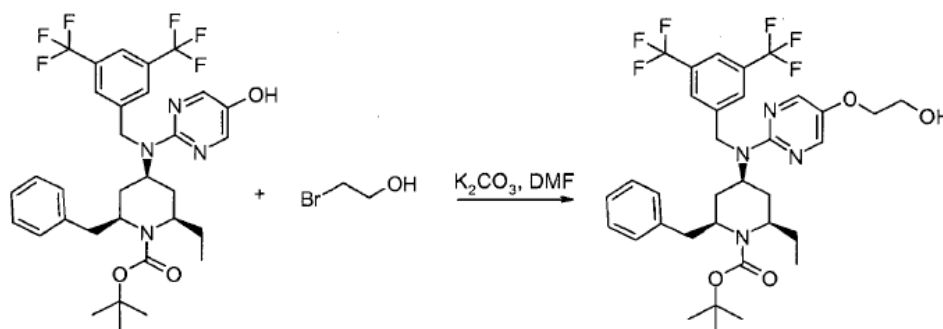


No.	R1	R2	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Reactivos
1	*-Cl		579	2,56 (condición A)	 L-Prolina en vez de trans-ciclohexano-1,2-diamina
2	*-Cl		579	2,18 (condición A)	 Ácido dietilamino-acético en vez de trans-ciclohexano-1,2-diamina
3	*-Cl		599	2,1 (condición A)	
4	*-Cl		612	2,33 (condición A)	

(continuación)

No.	R1	R2	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Reactivos
5	*-Cl		612	2,31 (condición A)	
6	*-Cl		637	2,31 (condición A)	
7	*-Cl		611	2,43 (condición A)	
8	*-Cl		-	Rf = 0,44 (Hexano : EtOAc = 1:2)	
9	*-Cl		612	2,20 (condición A)	

**Ejemplo 41:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino)-6-etil-piperidin-1-carboxílico (racémico).



5

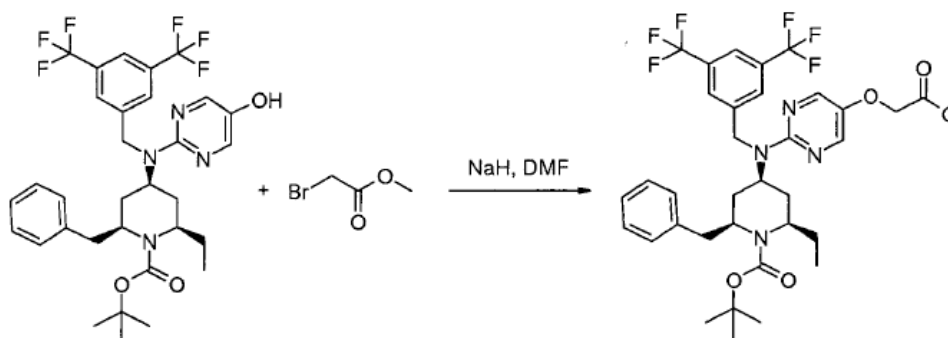
Una mezcla del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino)-6-etil-piperidin-1-carboxílico (0,05 mmoles, 32 mg), 2-bromo-etanol (0,15 mmoles, 12  $\mu$ L) y carbonato de potasio (0,3 mmoles, 40 mg) en DMF (0,2 mL) se agita a 60°C durante 20 h, y se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla se le agrega agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino)-6-etil-piperidin-1-carboxílico (23 mg, 67 %); ESI-MS m/z: 683 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,61 min (condición A).

10

**Ejemplo 42:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[5-metoxicarbonil-metoxi-pirimidin-2-il]-amino)-6-etil-piperidin-1-carboxílico (racémico).

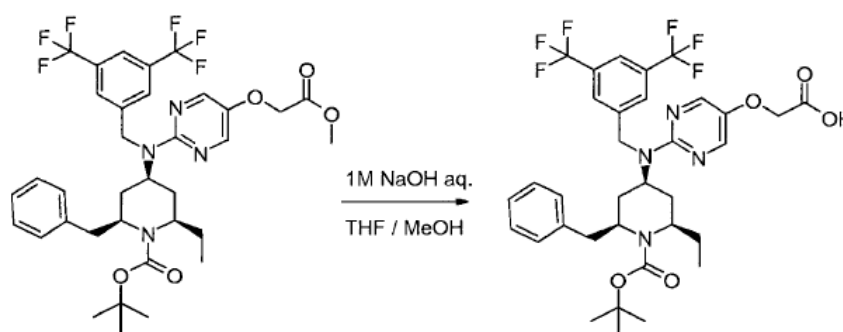
15





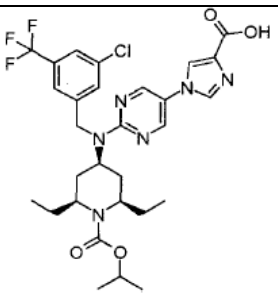
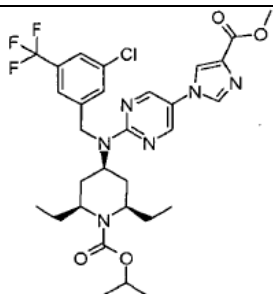
5 A una solución del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (0,05 mmoles, 32 mg) en DMF (0,2 mL) se le agrega hidruro de sodio (suspensión en aceite al 60 %, 0,06 mmoles, 24 mg) a 0°C y se agita a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla se le agrega metil éster del ácido bromo acético (0,15 mmoles, 12  $\mu$ L) a 0°C y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla se le agrega ácido cítrico acuoso saturado y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metoxicarbonil-metoxi-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (25 mg, 70 %); ESI-MS m/z: 711 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,67 min (condición A).

**Ejemplo 43:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-carboximetoxi-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (racémico).

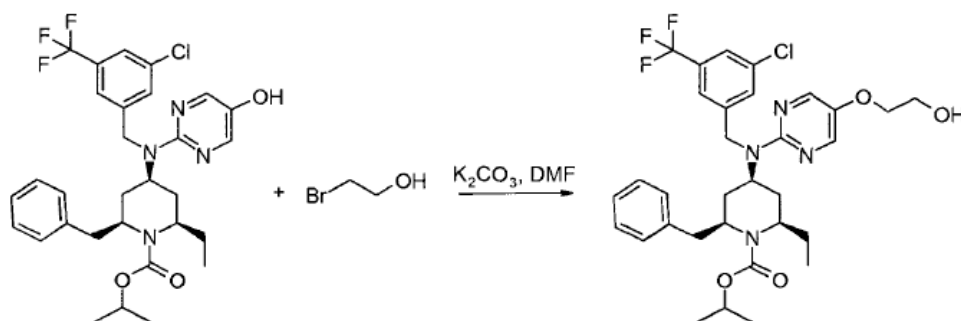


15 A una solución del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metoxicarbonil-metoxi-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (0,028 mmoles, 20 mg) en THF (0,5 mL) y metanol (0,5 mL), se le agrega hidróxido de sodio acuoso (1 M, 0,085 mmoles, 85  $\mu$ L) a temperatura ambiente, y se agita a temperatura ambiente durante 15 h. A la mezcla se le agrega cloruro de hidrógeno acuoso (1 N) y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-carboximetoxi-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (25 mg, 70 %); ESI-MS m/z: 697 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,58 min (condición A).

El siguiente compuesto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43.

No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material de partida
1		623	2,18 (condición A)	

**Ejemplo 44:** Síntesis del isopropil éster del ácido 2-bencil-4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino)-6-etil-piperidin-1-carboxílico (racémico).



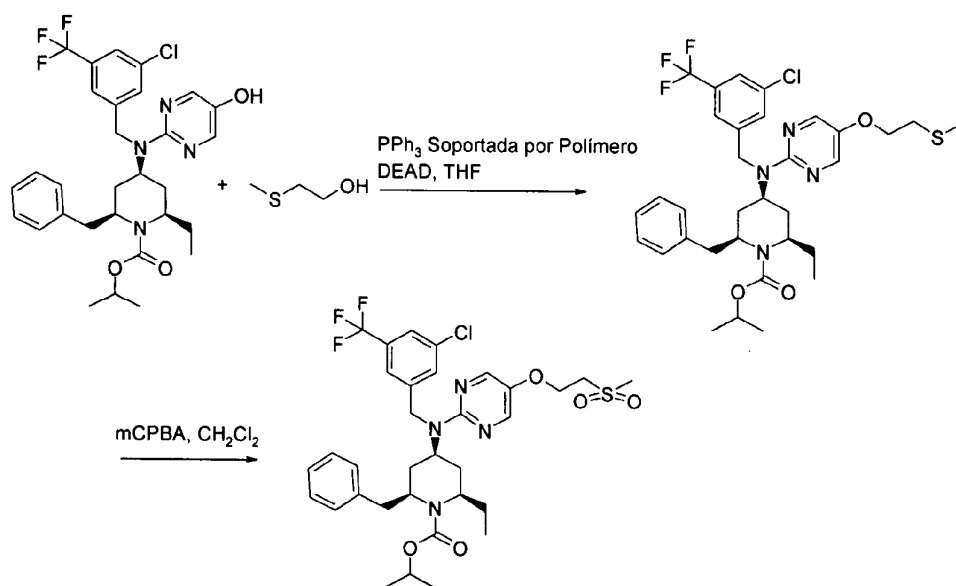
5

10

Una mezcla del isopropil éster del ácido 2-bencil-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (0,12 mmoles, 70 mg), 2-bromo-etanol (0,72 mmoles, 50  $\mu$ L), y carbonato de potasio (0,72 mmoles, 100 mg) en DMF (0,5 mL), se agita a 60°C durante 13 h, y se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla se le agrega agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 2-bencil-4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino)-6-etil-piperidin-1-carboxílico (56 mg, 74 %); ESI-MS m/z: 635 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,56 min (condición A).

15

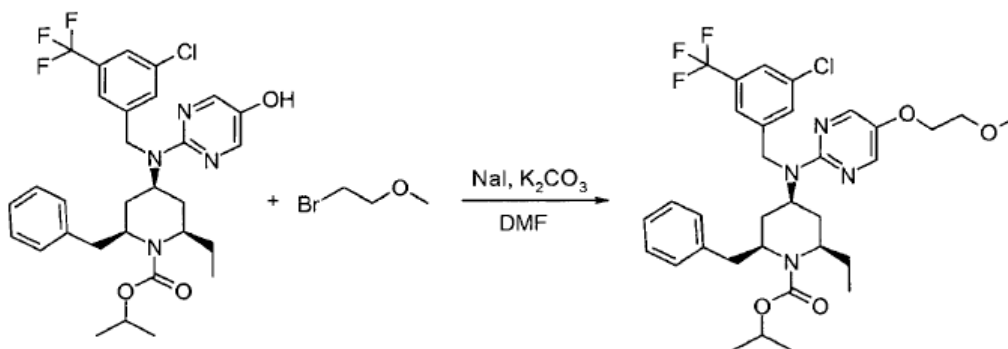
**Ejemplo 45:** Síntesis del isopropil éster del ácido 2-bencil-4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2-metano-sulfonil-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino)-6-etil-piperidin-1-carboxílico (racémico).



5 A una mezcla del isopropil éster del ácido 2-bencil-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (0,05 mmoles, 30 mg), 2-metilsulfanil-etanol (0,075 mmoles, 7  $\mu$ L), y trifenilfosfina soportada por polímero (1,41 mmoles/g, 0,1 mmoles, 71 mg) en THF (0,5 mL), se le agrega DEAD (0,075 mmoles, 34  $\mu$ L) a temperatura ambiente, y luego se agita durante 15 h. La mezcla se filtra, y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 2-bencil-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2-metilsulfanil-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (22 mg, 66%).

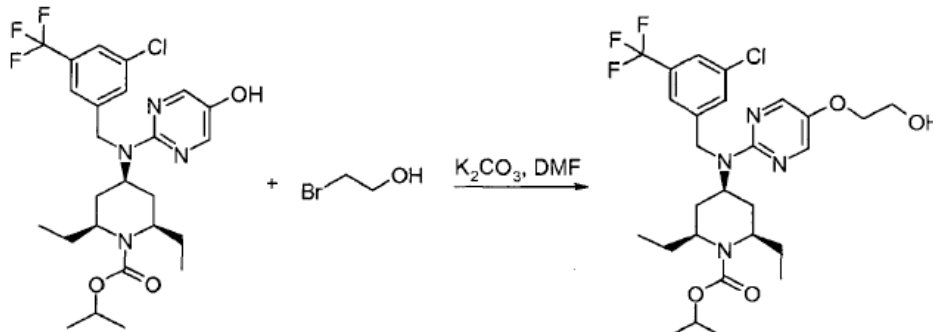
10 Una solución del isopropil éster del ácido 2-bencil-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2-metilsulfanil-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (0,033 mmoles, 22 mg) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) se enfría a  $0^\circ\text{C}$ , y se agrega ácido 3-cloro-bencenocarboxiperóxico (0,13 mmoles, 23 mg). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y se agita durante 2 h. A la mezcla se le agrega carbonato ácido de sodio acuoso saturado y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica combinada se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 2-bencil-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2-metanosulfonil-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (21 mg, 92 %); ESI-MS m/z: 697  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,58 min (condición A).

**Ejemplo 46:** Síntesis del isopropil éster del ácido 2-bencil-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (racémico).



20 Una mezcla del isopropil éster del ácido 2-bencil-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (0,12 mmoles, 70 mg), 1-bromo-2-metoxi-etano (0,72 mmoles, 50  $\mu$ L), yoduro de sodio (0,12 mmoles, 18 mg) y carbonato de potasio (0,72 mmoles, 100 mg) en DMF (0,5 mL), se agita durante 15 h. A la mezcla se le agrega agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 2-bencil-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (7 mg, 9 %); ESI-MS m/z: 649  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención; 2,72 min (condición A).

**Ejemplo 47:** Síntesis del isopropil éster del ácido 4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico.

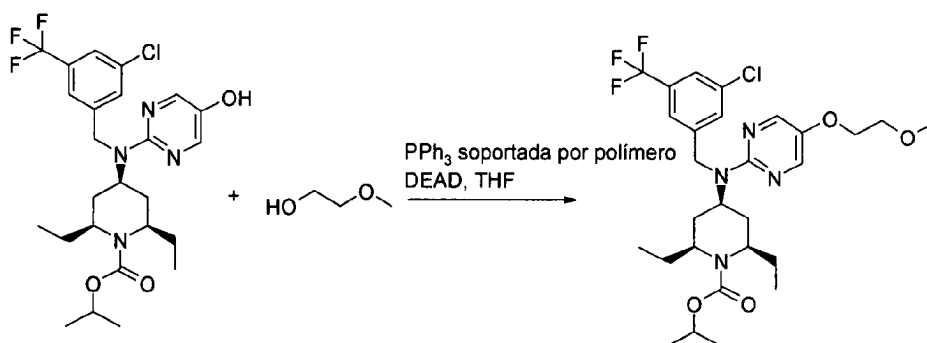


- 5 Una mezcla del isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (0,12 mmoles, 64 mg), 2-bromo-etanol (0,72 mmoles, 50  $\mu$ L), y carbonato de potasio (0,72 mmoles, 100 mg) en DMF (1 mL), se agita a 60°C durante 16 h, y se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla se le agrega agua y se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica combinada se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (61 mg, 89 %); ESI-MS m/z: 573  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,60 min (condición A).

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 47.

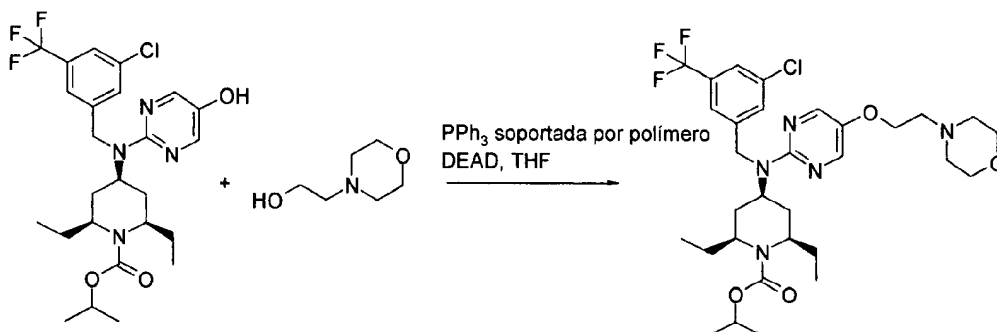
No.	Producto	ESI-MS m/z $[\text{M}+1]^+$	Tiempo de retención (min)	Reactivo
1		643	5,83 (condición B)	
2		585	5,98 (condición B)	
3		557	5,78 (condición B)	 NaH en vez de $\text{K}_2\text{CO}_3$

**Ejemplo 48:** Síntesis del isopropil éster del ácido 4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico.



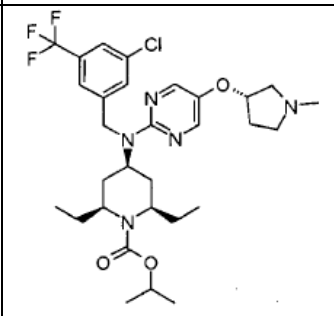
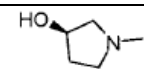
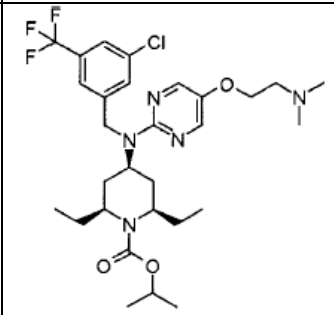
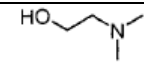
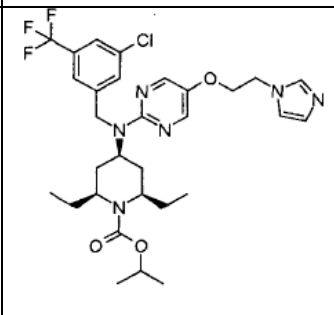
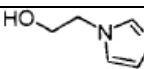
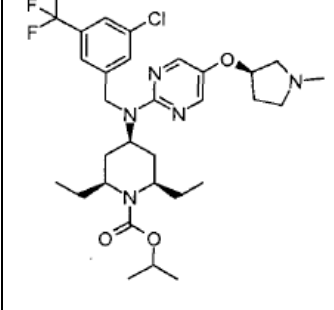
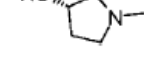
- 5 A una mezcla del isopropil éster del ácido 4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (0,1 mmoles, 53 mg), 2-metoxi-etanol (0,15 mmoles, 12  $\mu$ L), y trifenilfosfina soportada por polímero (1,41 mmoles/g, 0,2 mmoles, 142 mg) en THF (1 mL), se le agrega DEAD (0,15 mmoles, 68  $\mu$ L) a temperatura ambiente y luego se agita durante 15 h. La mezcla se filtra, y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (51 mg, 88 %); ESI-MS m/z: 587 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,70 min (condición A).
- 10

**Ejemplo 49:** Síntesis del isopropil éster del ácido 4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico.

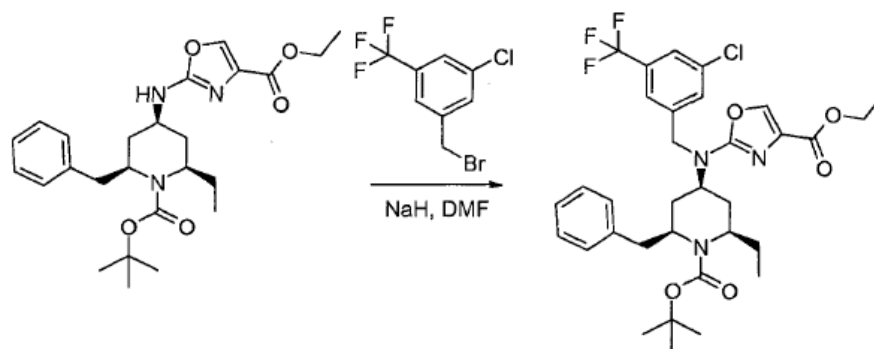


- 15 A una mezcla del isopropil éster del ácido 4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (0,1 mmoles, 53 mg), 2-morfolin-4-il-etanol (0,15 mmoles, 18  $\mu$ L) y trifenilfosfina soportada por polímero (1,41 mmoles/g, 0,2 mmoles, 142 mg) en THF (1 mL), se le agrega DEAD (0,15 mmoles, 68  $\mu$ L) a temperatura ambiente y luego se agita durante 15 h. La mezcla se filtra, y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: DCM / EtOH) para producir el isopropil éster del ácido 4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2-morfolin-4-il-etoxi)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (45 mg, 70 %); ESI-MS m/z: 642 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,18 min (condición A).
- 20

Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49.

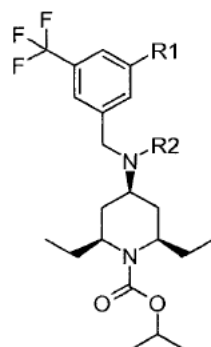
No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Reactivo
1		612	2,19 (condición A)	
2		600	4,91 (condición B)	
3		623	2,16 (condición A)	
4		612	2,13 (condición A)	

**Ejemplo 50:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(4-etoxi-carbonil-oxazol-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico



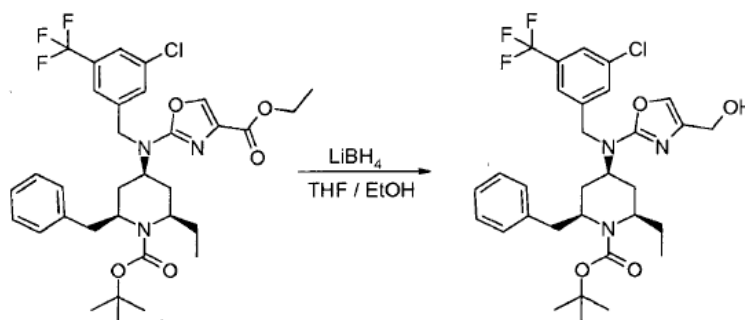
- 5 A una solución del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-(4-etoxicarbonil-oxazol-2-il-amino)-6-etil-piperidin-1-carboxílico (0,63 mmoles, 288 mg) en DMF (3 mL) se le agrega hidruro de sodio (suspensión en aceite al 60 %, 1,26 mmoles, 50 mg) a 0°C, y se agita a temperatura ambiente durante 20 min. A la mezcla se le agrega 1-bromo-metil-3-cloro-5-trifluorometil-benceno (0,94 mmoles, 155  $\mu$ L) a 0 °C y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se le agrega agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(4-etoxi-carbonil-oxazol-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (178 mg, 43 %); ESI-MS m/z: 650  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,75 min (condición A).
- 10

El siguiente compuesto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo 50.

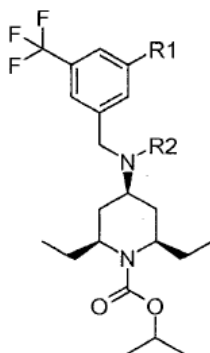


No.	R1	R2	ESI-MS m/z $[\text{M}+1]^+$	Tiempo de retención (min)
1			574	2,69 (condición A)

- 15 **Ejemplo 51:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(4-hidroxi-metil-oxazol-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico

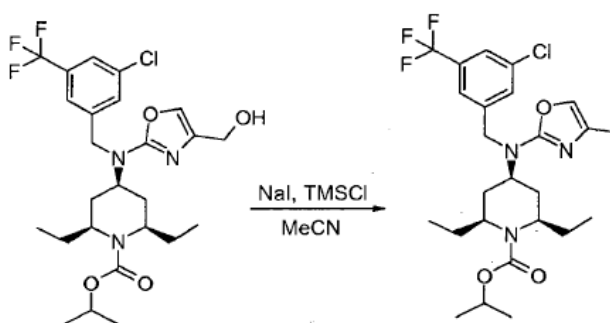


- 5 A una solución del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(4-etoxi-carbonil-oxazol-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (0,03 mmoles, 20 mg) en THF (0,3 mL) y etanol (20  $\mu$ L) se le agrega una solución de borohidruro de litio (2 M, solución en THF, 0,15 mmoles, 75  $\mu$ L) a 0°C y se agita a temperatura ambiente durante 3,5 h. A la mezcla se le agrega EtOAc a temperatura ambiente, y se agita durante 10 min. La mezcla se enfría hasta 0°C y luego se agrega gota a gota cloruro de hidrógeno acuoso (1 N). La mezcla se extrae con diclorometano. La capa orgánica combinada se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante TLC preparativa (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(4-hidroximetil-oxazol-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (11 mg, 63 %); ESI-MS m/z: 608 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,46 min (condición A).
- 10 El siguiente compuesto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo 51.



No.	R1	R2	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
1	*-Cl		532	2,44 (condición A)

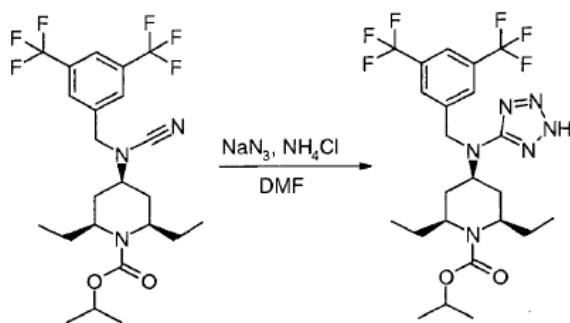
**Ejemplo 52:** Síntesis del isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(4-metil-oxazol-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico



- 15 A una mezcla del isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(4-hidroxi-metil-oxazol-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (0,05 mmoles, 27 mg) y yoduro de sodio (0,5 mmoles, 75 mg) en acetonitrilo (0,2 mL), se le agrega cloruro de trimetilsililo (0,5 mmoles, 63  $\mu$ L) y se agita durante 24 h. A la mezcla se le agrega tiosulfato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante TLC preparativa (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(4-metil-oxazol-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (5 mg, 21 %); ESI-MS m/z: 516 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,12 min (condición A).
- 20

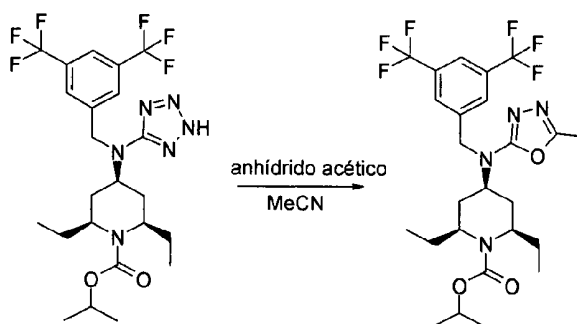
- 25 **Ejemplo 53:** Síntesis del isopropil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico





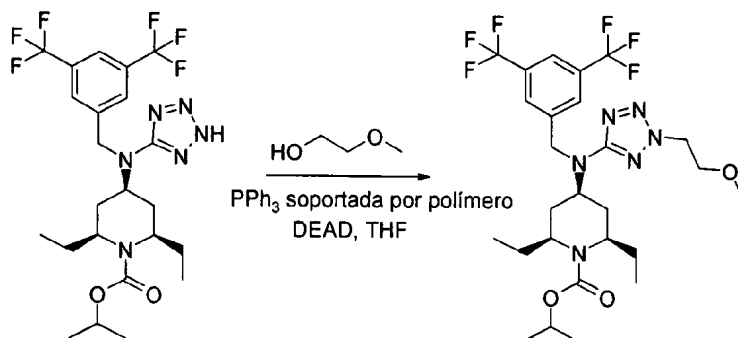
- 5 A una mezcla del isopropil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-ciano-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (0,365 mmoles, 180 mg) y cloruro de amonio (1,83 mmoles, 100 mg) en DMF, se le agrega azida de sodio (1,825 mmoles, 120 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 60°C y se agita durante 12 h. A la mezcla se le agregan cloruro de amonio (1,83 mmoles, 100 mg) y azida de sodio (1,825 mmoles, 120 mg) y se agita a 60°C durante 9 h. La mezcla se enfría hasta la temperatura ambiente y luego se agrega agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: DCM / MeOH) para producir el isopropil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (85 mg, 43 %); ESI-MS m/z: 537 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,49 min (condición A).

**Ejemplo 54:** Síntesis del isopropil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico



- 15 Una solución del isopropil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (0,056 mmoles, 30 mg) y anhídrido acético (0,28 mmoles, 27 µL en acetonitrilo (0,5 mL) se agita a 120°C durante 1 hora mediante un reactor de microondas. La solución se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (11 mg, 36 %); ESI-MS m/z: 551 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,51 min (condición A)

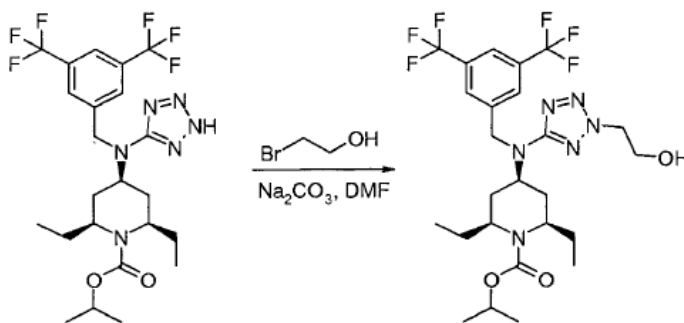
- 20 **Ejemplo 55:** Síntesis del isopropil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-metoxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico



A una mezcla del isopropil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (0,1 mmoles, 54 mg), 2-metoxietanol (0,15 mmoles, 12 µL) y trifetilfosfina soportada por polímero (1,41

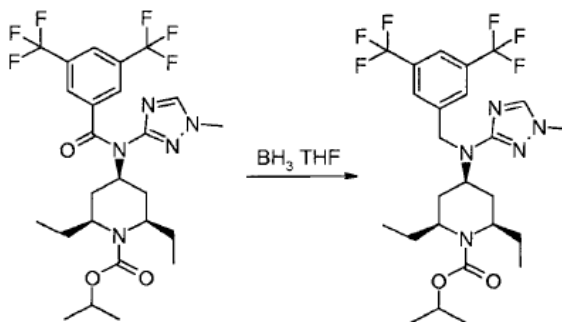
mmoles/g, 0,2 mmoles, 142 mg) en THF (1 mL), se le agrega DEAD (0,15 mmoles, 68  $\mu$ L) a temperatura ambiente, y luego se agita durante 15 h. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 4-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-metoxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (41 mg, 91 %); ESI-MS m/z: 595 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,63 min (condición A).

**Ejemplo 56:** Síntesis del isopropil éster del ácido 4-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico



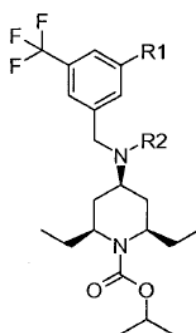
Una mezcla del isopropil éster del ácido 4-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (0,1 mmoles, 54 mg), 2-bromo-etanol (0,5 mmoles, 35  $\mu$ L), y carbonato de potasio (0,5 mmoles, 70 mg) en DMF (1 mL), se agita a 60°C durante 2 h, y luego se enfría a temperatura ambiente. Se agrega la mezcla y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 4-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (49 mg, 84 %); ESI-MS m/z: 581 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,51 min (condición A).

**Ejemplo 57:** Síntesis del isopropil éster del ácido 4-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(1-metil-1H-[1,2,4]-triazol-3-il)-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico



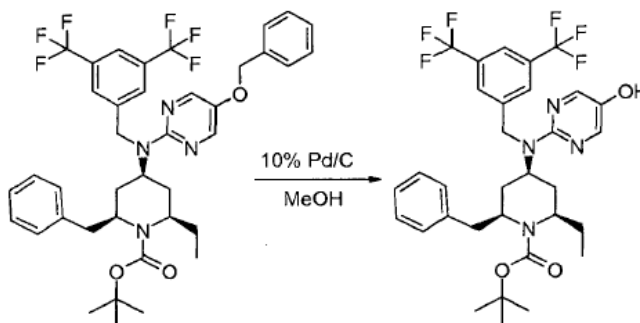
A una solución del isopropil éster del ácido 4-((3,5-bis-trifluorometil-benzoyl)-(1-metil-1H-[1,2,4]-triazol-3-il)-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (0,28 mmoles, 160 mg) en THF, se le agrega complejo de borano-tetrahidrofurano en THF (1,17 M, 1,4 mmoles, 1,2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 50°C y se agita durante 5 h. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, y luego se agrega metanol a 0°C y se agita durante 30 min a 40°C. La mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano / MeOH) para producir el isopropil éster del ácido 4-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(1-metil-1H-[1,2,4]-triazol-3-il)-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (42 mg, 27 %); ESI-MS m/z: 550 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,53 min (condición A).

El siguiente compuesto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo 57.



No.	R1	R2	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
1			551	2,63 (condición A)
2			550	2,69 (condición A)

**Ejemplo 58:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico

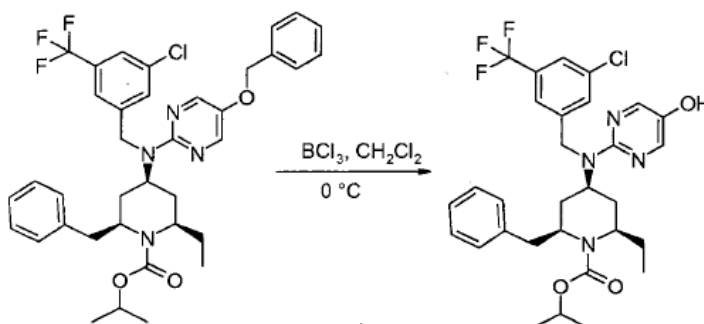


5

Una mezcla del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(5-benciloxi-pirimidin-2-il)-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (0,41 mmoles, 300 mg) y paladio al 10 % sobre carbono (30 mg) en metanol, se agita a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtra y la solución resultante se concentra bajo presión reducida para producir el tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (250 mg, 95 %); ESI-MS m/z: 639 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,59 min (condición A).

10

**Ejemplo 59:** Síntesis del isopropil éster del ácido 2-bencil-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico

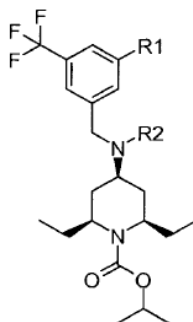


15

A una solución del isopropil éster del ácido 2-bencil-4-[(5-bencioxi-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (0,72 mmoles, 490 mg) en diclorometano, se le agrega una solución de tricloruro de boro en diclorometano (1 M, 1,1 mmoles, 1,1 mL) a 0°C, y se agita a 0°C durante 4 h. A la mezcla se le agrega una solución de tricloruro de boro en diclorometano (1 M, 1,1 mmoles, 1,1 mL) a 0°C y se agita a 0°C durante 1 hora.

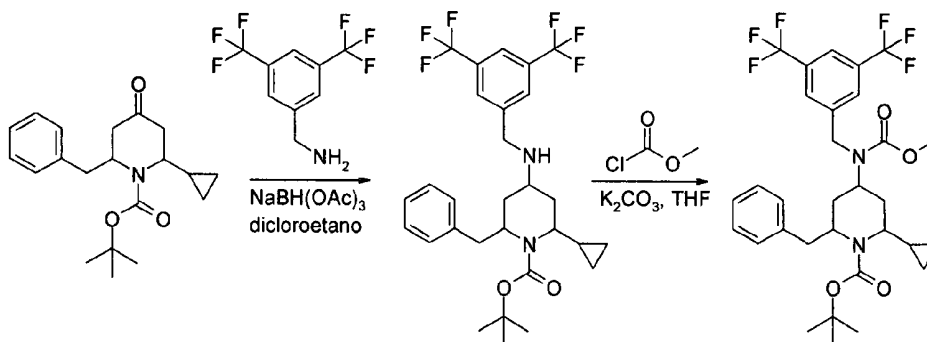
- 5 A la mezcla se le agrega metanol (1 mL) gota a gota a 0°C. A la mezcla se le agrega agua y se extrae con diclorometano. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 2-bencil-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-hidroxi-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (417 mg, 98 %); ESI-MS m/z: 591 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 5,34 min (condición B).

- 10 El siguiente compuesto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo 59.



No.	R1	R2	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
1	*-Cl		529	2,60 (condición A)

**Ejemplo 60:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-ciclopropil-piperidin-1-carboxílico

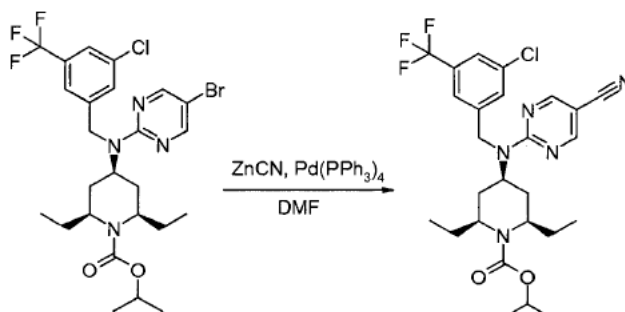


- 15 A una mezcla del tert-butil éster del ácido 2-bencil-6-ciclopropil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (50 mg, 0,152 mmoles) y 3,5-bis(-trifluorometil)-bencil-amina (45 mg, 0,167 mmoles) en 1,2-dicloroetano (0,5 mL), se le agrega ácido acético (0,1 mL, 1,74 mmoles) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (64 mg, 0,30 mmoles) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente. La mezcla se deja agitándose durante 18 h, y luego esta mezcla se detiene con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida, y la mezcla sin purificar se utiliza para el siguiente paso sin purificación.

- 20 A una solución de la mezcla sin purificar anterior y carbonato de potasio (41,4 mg, 0,3 mmoles) en THF (2,0 mL), se le agrega cloroformato de metilo (0,023 mL, 0,3 mmoles) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente. La mezcla se deja agitándose durante 1 día y luego se detiene con agua. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna para producir el tert-butil éster del ácido

2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-ciclopropil-piperidin-1-carboxílico (23 mg) con un rendimiento del 25 % (2 etapas); ESI-MS m/z: 615 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 5,63 min (condición B).

**Ejemplo 61:** Síntesis del isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-ciano-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico

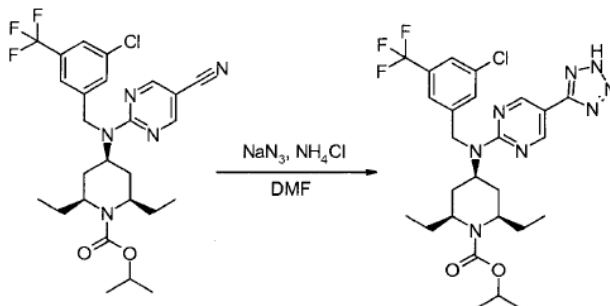


5

Una mezcla del isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (120 mg, 0,20 mmoles), cianuro de zinc (23,5 mg, 0,20 mmoles), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12 mg, 0,01 mmoles) en DMF (2 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se agita durante 3,5 h a 110°C. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se detiene con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para producir el isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-ciano-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (100 mg); ESI-MS m/z: 537 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 5,05 min (condición B).

10

15 **Ejemplo 62:** Síntesis de isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2H-tetrazol-5-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico

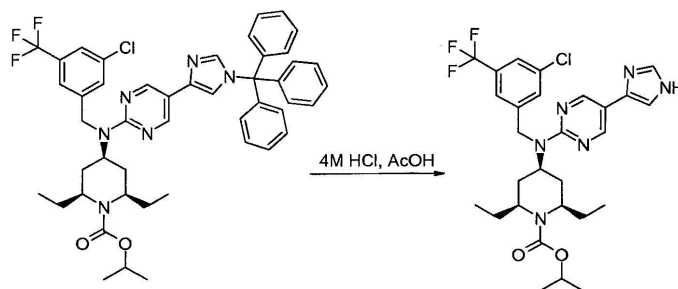


A una mezcla del isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-ciano-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (87 mg, 0,16 mmoles) y cloruro de amonio (86 mg, 1,6 mmoles) en DMF (1 mL) se le agrega azida de sodio (104 mg, 1,6 mmoles). La mezcla se agita durante 5 h a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno y se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla se le agrega agua, se filtra y se lava con una mezcla de dietil éter y hexano (1:1). El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano - acetato de etilo) para producir el isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(2H-tetrazol-5-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (82 mg); ESI-MS m/z: 580 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 4,9 min (condición B).

20

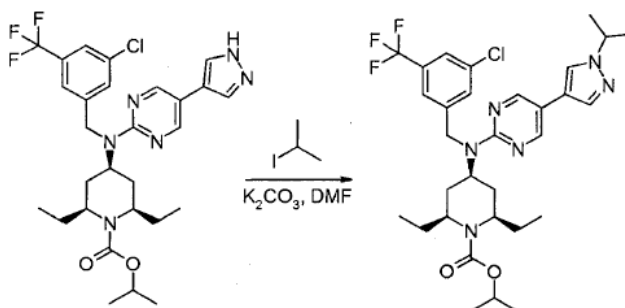
25

**Ejemplo 63:** Síntesis del isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico



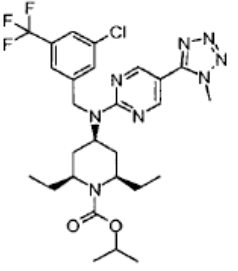
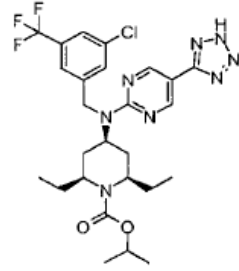
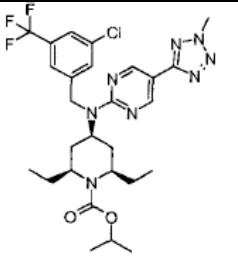
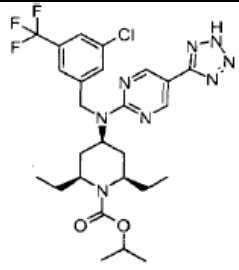
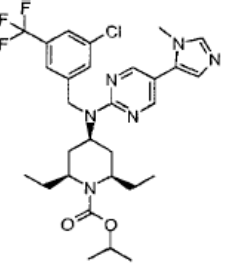
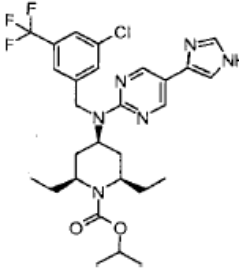
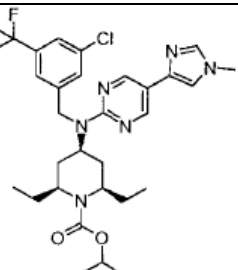
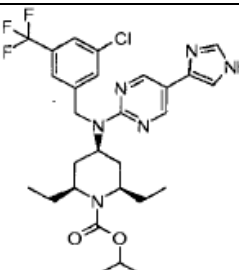
5 A una mezcla del isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (170 mg, 0,20 mmoles) en ácido acético (3 mL), se le agrega HCl 4M en acetato de etilo a 0 °C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2,5 h, y se detiene con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrae con acetato de etilo y diclorometano, y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol / diclorometano) para producir el isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (30 mg); ESI-MS m/z: 579 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 4,11 min (condición B).

10 **Ejemplo 64:** Síntesis del isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico

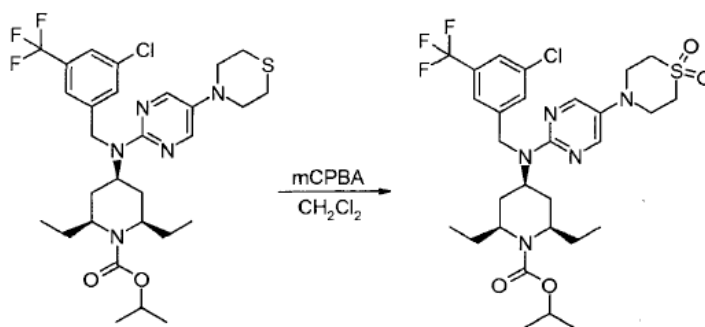


15 Una mezcla del isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (30 mg, 0,05 mmoles), yoduro de isopropilo (15 μL, 0,15 mmoles), y carbonato de potasio (14 mg, 0,10 mmoles) en DMF (0,5 mL), se agita a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla se le agrega agua, y se extrae con diclorometano. Después de concentrar bajo presión reducida, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano / acetato de etilo) para producir el isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (8,4 mg); ESI-MS m/z: 621 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,59 min (condición A).

20 Los siguientes compuestos se preparan siguiendo el procedimiento del Ejemplo 64.

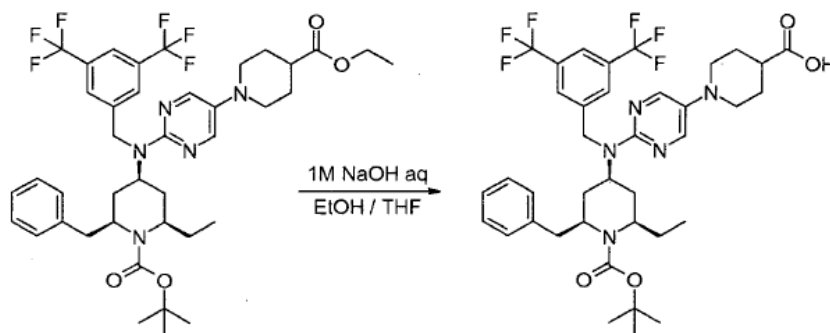
No.	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Reactivo	Material de partida
1		595	5,02 (condición B)	Yoduro de metilo	
2		595	5,33 (condición B)	Yoduro de metilo	
3		593	4,05 (condición B)	Yoduro de metilo  (NaH en vez de K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	
4		593	4,05 (condición B)	Yoduro de metilo  (NaH en vez de K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )	

**Ejemplo 65:** Síntesis del isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico



5 A una solución del isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-(5-tiomorfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (80 mg, 0,13 mmoles) en diclorometano (4 mL) se le agrega mCPBA (2,4 g, 0,31 mmoles) a temperatura ambiente, y se agita durante 16 h. La mezcla se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante PTLC (NH sílice) para producir el isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1,1-dioxo-1-tiomorfolin-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (3,87 mg); ESI-MS m/z: 646  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,02 min (condición A).

10 **Ejemplo 66:** Síntesis del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[5-(4-carboxi-piperidin-1-il)-pirimidin-2-il]-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (racémico)



15 Una mezcla del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[5-(4-etoxi-carbonil-piperidin-1-il)-pirimidin-2-il]-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (35 mg, 0,05 mmoles) y una solución acuosa de NaOH 1 M (125  $\mu\text{L}$ , 0,125 mmoles) en una mezcla de 1 a 1 de EtOH y THF, se agita a temperatura ambiente durante 13 h. La mezcla se concentra bajo presión reducida, se acidifica con una solución acuosa de HCl 1 M, y se extrae con acetato de etilo. La mezcla se concentra bajo presión reducida para producir el tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[5-(4-carboxi-piperidin-1-il)-pirimidin-2-il]-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (26 mg); ESI-MS m/z: 750  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,39 min (condición A).

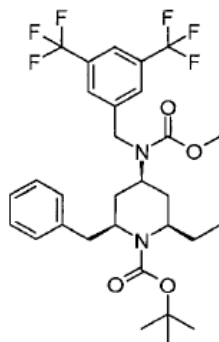
El siguiente compuesto se prepara siguiendo el procedimiento del Ejemplo 66.

No.	Producto	ESI-MS m/z $[\text{M}+1]^+$	Tiempo de retención (min)	Material de partida
1		595	5,02 (condición B)	

20

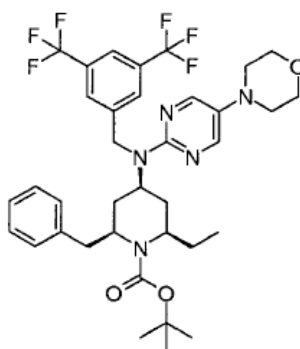


**Ejemplo 67:** Preparación del tert-butil éster del ácido (2S,4S,6R)-2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxi-carbonil-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (enantiómero)



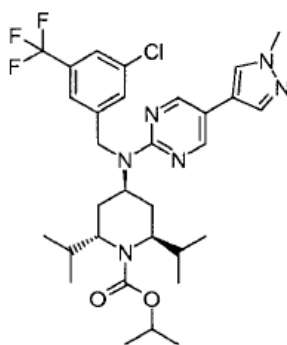
5 El tert-butil éster del ácido (2S,4S,6R)-2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico se aísla a partir de un tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxi-carbonil-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico racémico, utilizando SFC de preparación (columna: OCI 7  $\mu\text{m}$ , 21,2 x 250 mm; velocidad de flujo: 50 g/min; fase móvil: CO<sub>2</sub>, DMME al 10 % / IPA, 10027 isocrática); ESI-MS m/z: 602 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,57 min (condición A), 5,16 min (condición D).

10 **Ejemplo 68:** Preparación del tert-butil éster del ácido (2S,4S,6R)-2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (enantiómero)



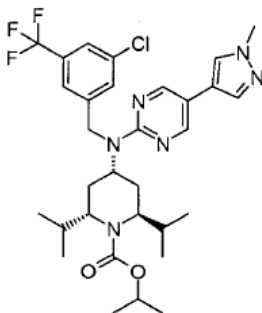
15 El tert-butil éster del ácido (2S,4S,6R)-2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico se aísla a partir de un tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico racémico, utilizando HPLC quiral preparativa (columna: ChiralPak AD 20  $\mu\text{m}$  5 x 5 cm; velocidad de flujo: 100 mL / minuto; fase móvil: n-hexano / IPA, 95 : 5); ESI-MS m/z: 708 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,57 min (condición A), 8,06 min (condición E).

**Ejemplo 69:** Preparación del isopropil éster del ácido (2S,4S,6S)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2,6-di-isopropil-piperidin-1-carboxílico (enantiómero)



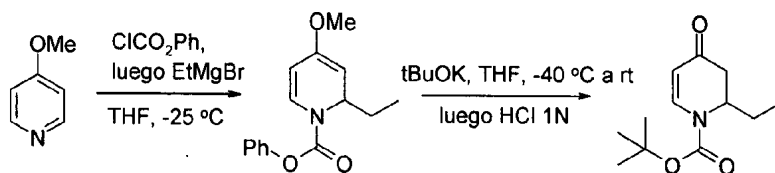
5 El isopropil éster del ácido (2S,4S,6S)-4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-di-isopropil-piperidin-1-carboxílico se aísla a partir de un isopropil éster del ácido 4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-di-isopropil-piperidin-1-carboxílico racémico, utilizando HPLC quiral preparativa (columna: ChiralPak AD 20  $\mu\text{m}$ , 5 x 50 cm; velocidad de flujo: 70 mL / min; fase móvil: heptano / 2-propanol, 90 : 10); ESI-MS m/z: 621  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,59 min (condición A), 16,2 min (condición F).

**Ejemplo 70:** Preparación del isopropil éster del ácido (2S,4R,6S)-4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-di-isopropil-piperidin-1-carboxílico (enantiómero)



10 El isopropil éster del ácido (2S,4R,6S)-4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-di-isopropil-piperidin-1-carboxílico se aísla a partir de un isopropil éster del ácido 4-((3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino)-2,6-di-isopropil-piperidin-1-carboxílico racémico, utilizando HPLC quiral preparativa (columna: ChiralPak AD 20  $\mu\text{m}$ , 5 x 50 cm; velocidad de flujo: 70 mL / min; fase móvil: heptano / 2-propanol, 90 : 10); ESI-MS m/z: 621  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,59 min (condición A), 9,91 min (condición F).

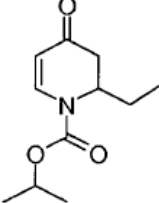
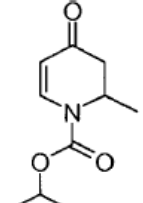
**Ejemplo 71:** La preparación de los materiales de partida se puede hacer de la siguiente manera. 1) Síntesis del tert-butil éster del ácido 2-etil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



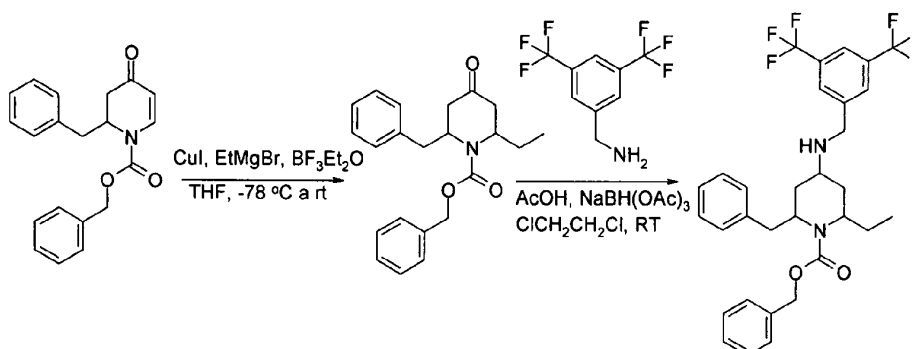
20 A una solución de 4-amino-piperidina (15,6 g, 143 mmoles) en THF seco (1 L) enfriada a  $-35^{\circ}\text{C}$  se le agrega  $\text{CICO}_2\text{Ph}$  (22,7 g, 144 mmoles). Después de agitar la suspensión acuosa durante 1 hora, se agrega lentamente  $\text{EtMgBr}$  (150 mL, 150 mmoles) durante 30 min. La mezcla se calienta a  $10^{\circ}\text{C}$  durante 2 h, y luego se detiene con  $\text{H}_2\text{O}$ . La mezcla de reacción se extrae dos veces con  $\text{Et}_2\text{O}$  (1 L), la capa orgánica combinada se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y el solvente se remueve bajo presión reducida. A una solución del aceite incoloro resultante en THF seco (500 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se le agrega t-BuOK (64 g, 572 mmoles). La mezcla de reacción se agita durante la noche y se calienta a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con  $\text{Et}_2\text{O}$ , se detiene con hielo, se divide, y la capa orgánica se lava tres veces con NaOH acuoso 1,5 N y luego con salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el tert-butil éster del ácido 2-etil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico como un aceite amarillo pálido (27,8 g, rendimiento del 86 %); ESI-MS m/z: 226  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 1,64 min (condición A).

El siguiente material se prepara siguiendo el procedimiento anterior.

30

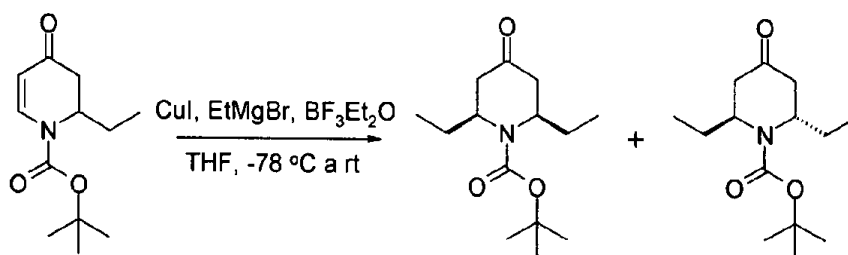
Nombre	Estructura	Reactivo
Isopropil éster del ácido 2-etil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico		CICO <sub>2</sub> / Pr en vez de CICO <sub>2</sub> Ph
Isopropil éster del ácido 2-etil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico		CICO <sub>2</sub> / Pr en vez de CICO <sub>2</sub> Ph, MeMgBr en vez de EtMgBr

## 2) Síntesis de bencil éster del ácido 2-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-6-etil-piperidin-1-carboxílico



- 5 Al CuI (1,0 mmoles, 190,5 mg) en un matraz purgado con N<sub>2</sub> se le agrega una solución en tetrahidrofurano 0,86 M de EtMgBr (1,0 mmoles, 1,2 mL) a -78°C. Después de agitar la suspensión durante 10 min, se agrega BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,5 mmoles, 70,6 mg) y se agita durante 10 min a la misma temperatura. A la suspensión se le agrega una solución en tetrahidrofurano (3,8 mL) de bencil éster del ácido 2-bencil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0,5 mmoles, 160,7 mg) a -78°C, luego se deja agitar la mezcla durante 1 h, y luego se deja calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente, y se agita durante 13 h. Esta mezcla se detiene con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran, se concentran bajo presión reducida, y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc 4 / 1) para producir el bencil éster del ácido 2-bencil-6-etil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (57 mg, 32 %); ESI-MS m/z: 352 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,12 min (condición A).
- 10
- 15 A una solución del bencil éster del ácido 2-bencil-6-etil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (0,16 mmoles, 57,0 mg) y 3,5-bis-(trifluorometil)bencilamina (0,2 mmoles, 48,6 mg) en 1,2-dicloro-etano (0,3 mL), se le agregan ácido acético (0,2 mmoles, 12 mg) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,4 mmoles, 84,8 mg) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente. La mezcla se deja agitándose durante 15 h, y luego se basicifica con NaOH 1 N acuoso hasta aproximadamente un pH de 10. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida, y se purifica con cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc = 4:1) para producir el bencil éster del ácido 2-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-6-etil-piperidin-1-carboxílico (47,4 mg, 51 %); ESI-MS m/z: 579 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,01 min (condición A).
- 20

## 3) Síntesis del tert-butil éster del ácido 2,6-dietil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (racémico)



5 Al CuI (0,82 mmoles, 156 mg) en un matraz purgado con N<sub>2</sub> se le agrega una solución en tetrahydrofurano 1,00 M de EtMgBr (0,82 mmoles, 0,82 mL) a -78°C. Después de agitar la suspensión durante 30 min, se agrega BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,41 mmoles, 57,9 mg), y se agita durante 10 min a la misma temperatura. A la suspensión se le agrega una solución en tetrahydrofurano (3,3 mL) del tert-butil éster del ácido 2-etil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0,41 mmoles, 92,7 mg) a -78°C, luego la mezcla se deja agitándose durante 1,5 h, y luego se deja agitándose a -40°C durante 2 h. La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se detiene con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtran, se concentran bajo presión reducida, y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc 10 / 1), y se separan los isómeros cis y trans del tert-butil éster del ácido 2,6-dietil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico racémico (cis: 50 mg, 50 %); ESI-MS m/z: 200 [M-tBu+2]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 3,51 min. (trans: 13 mg, 13 %); ESI-MS m/z: 200 [M-tBu+2]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 3,53 min (condición A).

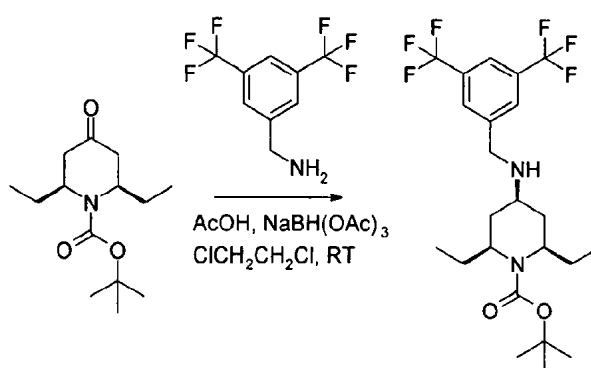
El siguiente material se prepara siguiendo el procedimiento anterior.

Nombre	Estructura	Material de partida
Isopropil éster del ácido (2R,6S)-2,6-dietil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico		
Isopropil éster del ácido (2R,6S)-2,6-dimetil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico		 MeMgBr en vez de EtMgBr
Isopropil éster del ácido 2,6-trans-dimetil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico		 MeMgBr en vez de EtMgBr

(continuación)

Nombre	Estructura	Material de partida
Isopropil éster del ácido (2S,3S,6R)-2,6-dietil-3-metil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico		

4) Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (isómero 2,6-cis)

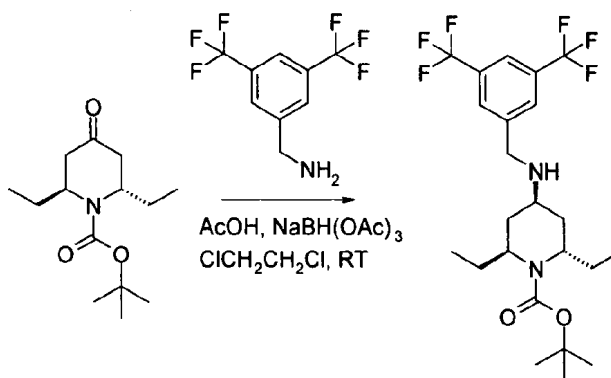


5

A una solución de una mezcla racémica del tert-butil éster del ácido (cis)-2,6-dietil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (0,21 mmoles, 53 mg) y 3,5-bis-(trifluorometil)-bencil-amina (0,25 mmoles, 61,3 mg) en 1,2-dicloro-etano (0,5 mL), se le agrega ácido acético (0,25 mmoles, 15 mg) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,42 mmoles, 89 mg) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  a temperatura ambiente. La mezcla se deja agitando durante 20 h y luego se basicifica con  $\text{NaOH}$  1 N acuoso hasta aproximadamente un pH de 10. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida, y se purifica sobre TLC preparativa, (eluyente: hexano / EtOAc = 2:1) para producir el tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (20,8 mg, 20 %); ESI-MS m/z: 483  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 1,92 min (condición A).

10

15) Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (isómero 2,6-trans, racémico)

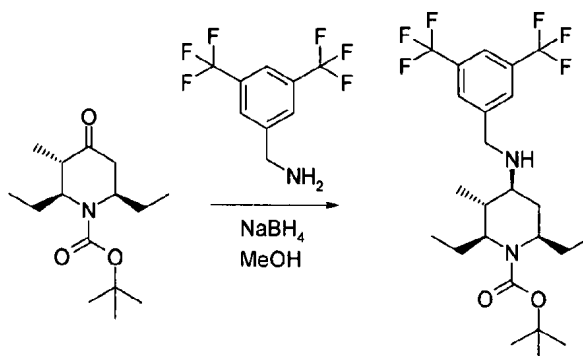


20

A una solución de una mezcla racémica del tert-butil éster del ácido (trans)-2,6-dietil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (0,052 mmoles, 13,3 mg) y 3,5-bis-(trifluorometil)-bencil-amina (0,062 mmoles, 15,1 mg) en 1,2-dicloroetano (0,1 mL), se le agrega ácido acético (0,062 mmoles, 3,7 mg) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,104 mmoles, 22 mg) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  a temperatura ambiente. La mezcla se deja agitando durante 20 h y luego se basicifica con  $\text{NaOH}$  1 N acuoso hasta aproximadamente un pH de 10. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica

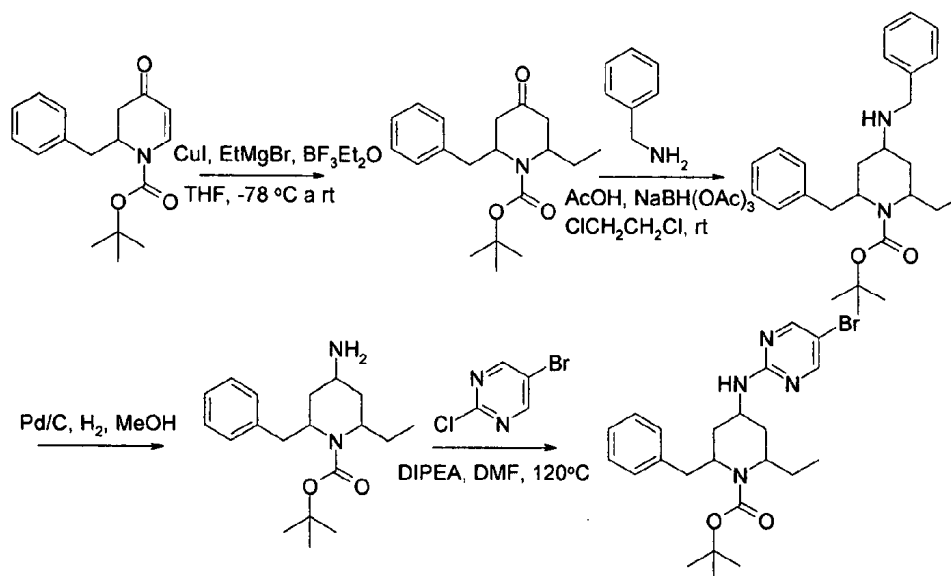
combinada se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica sobre TLC preparativa, (eluyente: hexano / EtOAc = 2:1) para producir una mezcla racémica del tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (8,6 mg, 34 %); ESI-MS m/z: 483  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 1,93 min (condición A).

- 5 6) Síntesis del tert-butil éster del ácido (2S,3R,4S,6R)-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-2,6-dietil-3-metil-piperidin-1-carboxílico (isómero 2,6-cis, racémico)



- 10 A una solución de una mezcla racémica del isopropil éster del ácido (2S,3S,6R)-2,6-dietil-3-metil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (0,193 mmoles, 52 mg) y 3,5-bis-(trifluorometil)-bencil-amina (0,21 mmoles, 66 mg) en tolueno (7 mL), se le agrega  $\text{BF}_3\text{OEt}$ , y se agita a  $130^\circ\text{C}$  durante 30 min. Después de remover el tolueno bajo presión reducida, el residuo se disuelve en metanol (2 mL). A la mezcla se le agrega  $\text{NaBH}_4$  (6,1 mg, 0,16 mmoles) y se agita a  $100^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega agua a la mezcla, y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con bicarbonato de sodio saturado, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante RP-HPLC para producir una mezcla racémica del tert-butil éster del ácido (2S,3R,4S,6R)-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-2,6-dietil-3-metil-piperidin-1-carboxílico (14 mg); ESI-MS m/z: 497  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,19 min (condición A).

- 7) Síntesis del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-(5-bromo-pirimidin-2-il-amino)-6-etil-piperidin-1-carboxílico



- 20 Al  $\text{CuI}$  (83,6 mmoles, 15,9 g) en un matraz purgado con  $\text{N}_2$  se le agrega  $\text{EtMgBr}$  1,00 M (83,6 mmoles, 83,6 mL) en THF a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de agitar la suspensión durante 10 min, se agrega  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (41,8 mmoles, 5,9 g), y se agita durante 10 min a la misma temperatura. A la suspensión se le agrega una solución en tetrahidrofurano (125,4 mL) de tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (41,8 mmoles, 12,0 g) a  $-78^\circ\text{C}$ , luego la mezcla se deja agitándose durante 2 h. La mezcla se detiene con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran, se concentran bajo presión reducida, y se purifican mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para

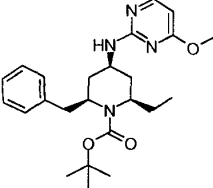
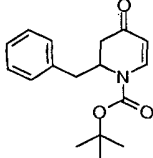
producir el tert-butil éster del ácido 2-bencil-6-etil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (8,19 g, 62 %); ESI-MS m/z: 262 [M - tBu+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,14 min (condición A).

5 A una solución del tert-butil éster del ácido 2-bencil-6-etil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (25,8 mmoles, 8,19 g) y bencilamina (28,4 mmoles, 3,04 g) en 1,2-dicloro-etano (65 mL), se le agrega ácido acético (28,4 mmoles, 1,76 g) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (51,6 mmoles, 10,9 g) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente. La mezcla se deja agitando durante 12 h y luego se basicifica con NaOH 1 N acuoso hasta aproximadamente un pH de 10. La mezcla se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-bencil-amino-6-etil-piperidin-1-carboxílico (9,55 g, 91 %); ESI-MS m/z: 409 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 1,85 min (condición A).

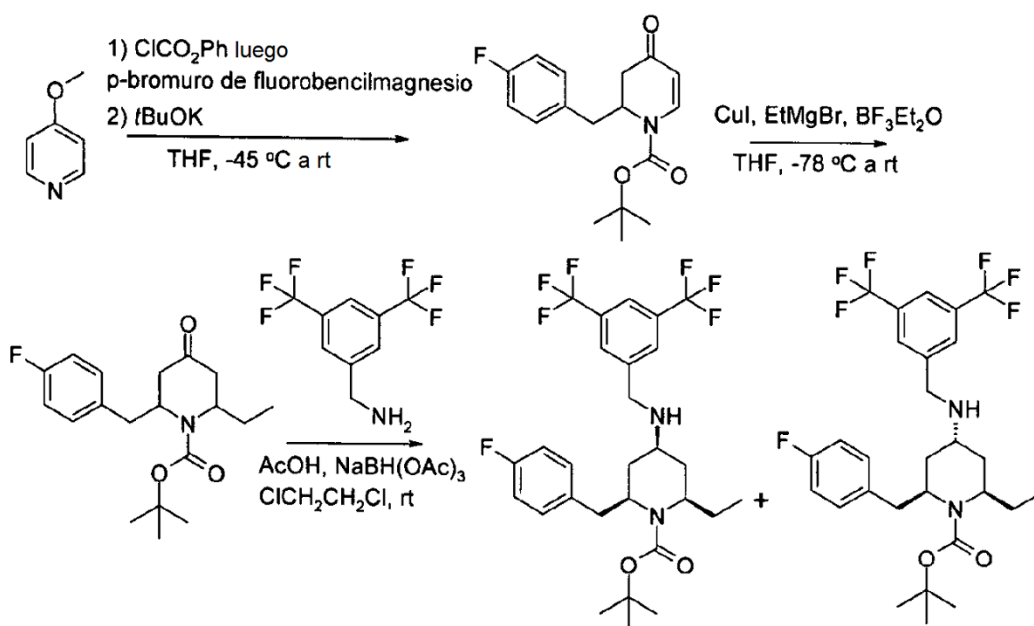
15 El matraz se carga con una solución del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-bencil-amino-6-etil-piperidin-1-carboxílico (23 mmoles, 9,4 g en MeOH (94 mL)) y luego se purga con nitrógeno. A la solución se le agrega Pd al 10 % sobre carbono (50 % húmedo) (2,3 mmoles, 940 mg). Después de agitar durante 30 min, el matraz se purga con hidrógeno. La mezcla se deja agitando durante 4 h a temperatura ambiente, y luego durante 3 h a 40°C. La mezcla se filtra y se concentra bajo presión reducida. El tert-butil éster del ácido 4-amino-2-bencil-6-etil-piperidin-1-carboxílico (6,8 g, 93 %) se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional; ESI-MS m/z: 319 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,88 min (condición B).

20 Una solución del tert-butil éster del ácido 4-amino-2-bencil-6-etil-piperidin-1-carboxílico (0,1 mmoles, 31,9 mg), 5-bromo-2-cloro-pirimidina (0,15 mmoles, 29,0 mg), y N,N-di-diisopropiletilamina (0,2 mmoles, 25,8 mg) en DMF (0,3 mL), se deja calentar a 120°C y se agita durante 4 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, luego se detiene con SiO<sub>2</sub> y se pasa a través de una almohadilla de gel de sílice. La mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-(5-bromo-pirimidin-2-il-amino)-6-etil-piperidin-1-carboxílico (36 mg, 76 %); ESI-MS m/z: 475 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,40, 2,45 min (condición B).

25 El siguiente material se prepara siguiendo el procedimiento anterior.

Nombre	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material de partida
Tert-butil éster del ácido 2,4,6-cis-2-Bencil-6-etil-4-(4-metoxipirimidin-2-il-amino)-piperidin-1-carboxílico		427	2,13 (condición A)	 2-cloro-4-metoxipirimidina en vez de 5-bromo-2-cloropirimidina

8) Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-2-etil-6-(4-fluoro-bencil)-piperidin-1-carboxílico (isómeros 2,4-cis y 2,4-trans)



- 5 A una solución de 4-metoxipiridina (12 mmoles, 1,31 g) en THF, la cual se enfría a -45°C, se le agrega cloroformato de fenilo (12,1 mmoles, 1,89 g) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se deja calentar a -25°C y se agita durante 30 min. A la solución enfriada a -45°C, se le agrega lentamente una solución de bromuro de p-fluorobencilmagnesio 0,25 M en THF (12,5 mmoles, 50 mL), y se agita durante 1 hora. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y después de agitar durante 2 h, la mezcla se detiene con hielo y luego con H<sub>2</sub>O, y se extrae con Et<sub>2</sub>O. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. Al residuo se le agrega THF (100 mL) y la solución se deja enfriar a -45°C, y se agrega *t*-BuOK (48 mmoles, 5,39 g). La solución se deja calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agita durante 15 h. La mezcla se detiene con hielo y luego con H<sub>2</sub>O, y se extrae con Et<sub>2</sub>O. La capa orgánica combinada se lava tres veces con NaOH 1 N acuoso y luego tres veces con HCl 1 N acuoso. La mezcla se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc luego MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para producir el tert-butil éster del ácido 2-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (4 %, 150 mg); ESI-MS *m/z*: 306 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 1,97 min (condición A).
- 10
- 15 Al CuI (0,556 mmoles, 106 mg) en un matraz purgado con N<sub>2</sub> se le agrega una solución en tetrahidrofurano 1,00 M de EtMgBr (0,556 mmoles, 0,556 mL) a -78°C. Después de agitar la suspensión durante 15 min, se agrega BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,278 mmoles, 39,2 mg), y se agita durante 10 min a la misma temperatura. A la suspensión se le agrega una solución en tetrahidrofurano (0,2 mL) de tert-butil éster del ácido 2-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0,278 mmoles, 93,4 mg) a -78°C, luego la mezcla se deja agitando durante 1 hora. Después de que la mezcla se calienta a temperatura ambiente, y se agita durante 2 h, se detiene con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el tert-butil éster del ácido 2-etil-6-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (63,8 mg, 68 %); ESI-MS *m/z*: 280 [M-*t*Bu+2]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,14 min (condición A).
- 20
- 25 A una solución del tert-butil éster del ácido 2-etil-6-(4-fluoro-bencil)-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (0,19 mmoles, 63,8 mg) y 3,5-bis-(trifluorometil)bencilamina (0,266 mmoles, 64,7 mg) en 1,2-dicloroetano (0,4 mL), se le agregan ácido acético (0,266 mmoles, 16 mg) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,40 mmoles, 84,8 mg) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente. La mezcla se deja agitando durante 22 h y luego se basifica con NaOH 1 N acuoso hasta aproximadamente un pH de 10. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir una mezcla racémica del tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-2-etil-6-(4-fluoro-bencil)-piperidin-1-carboxílico (isómero 2,4-*cis*: 35,3 mg, 33 %); ESI-MS *m/z*: 563 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,03 min (condición A), (isómero 2,4-*trans*: 14,0 mg, 13 %); ESI-MS *m/z*: 563 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,04 min (condición A).
- 30
- 35 Los siguientes materiales se preparan siguiendo el procedimiento anterior.

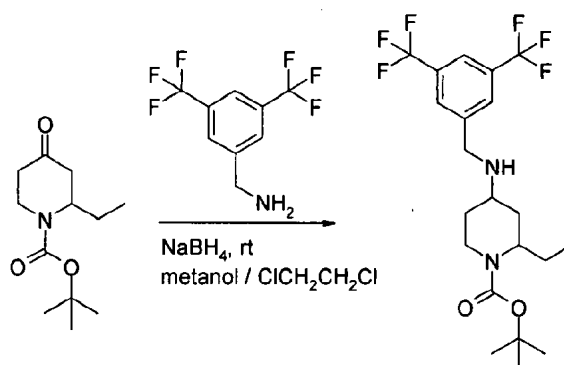


Nombre	Estructura	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención
Tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometilbencilamino)-2-etil-6-(2-fluorobencil)-piperidin-1-carboxílico		621	2,54 min (condición A)
Tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometilbencilamino)-2-etil-6-(3-fluorobencil)-piperidin-1-carboxílico		621	2,63 min (condición A)
Tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometilbencilamino)-2-etil-6-(3-metilbencil)-piperidin-1-carboxílico		617	2,69 min (condición A)
Tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometilbencilamino)-2-(4-clorobencil)-6-etil-piperidin-1-carboxílico		637	2,70 min (condición A)
Tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometilbencilamino)-2-(3,4-difluorobencil)-6-etil-piperidin-1-carboxílico		639	2,62 min (condición A)

(continuación)

Nombre	Estructura	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención
Tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometilbencilamino)-2-etil-6-(2-metilbencil)-piperidin-1-carboxílico		617	2,77 min (condición A)
Tert-butil éster del ácido 4-(3,5-Bis-trifluorometilbencilamino)-2-(2,6-dimetilbencil)-6-etil-piperidin-1-carboxílico		631	2,71 min (condición A)
Tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometilbencilamino)-2-etil-6-(2-metoxibencil)-piperidin-1-carboxílico		633	2,63 min (condición A)

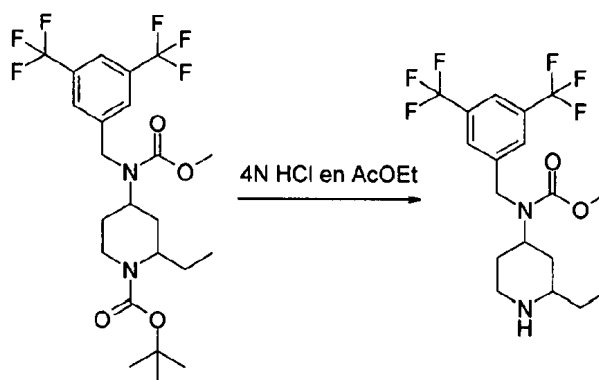
## 9) Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-piperidin-1-carboxílico



- 5 Una solución del tert-butil éster del ácido 2-etil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (1 g, 4,4 mmoles), 3,5-bis-(trifluorometil)-bencilamina (1,4g, 4,84 mmoles), isopropóxido de titanio (catalítico, 3 gotas) en 7,5 mL de metanol y 7,5 mL de dicloroetano, se agita con NaBH<sub>4</sub> (183 mg, 4,84 mmoles) a temperatura ambiente durante 6 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se detiene mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado y se filtra, y la torta se

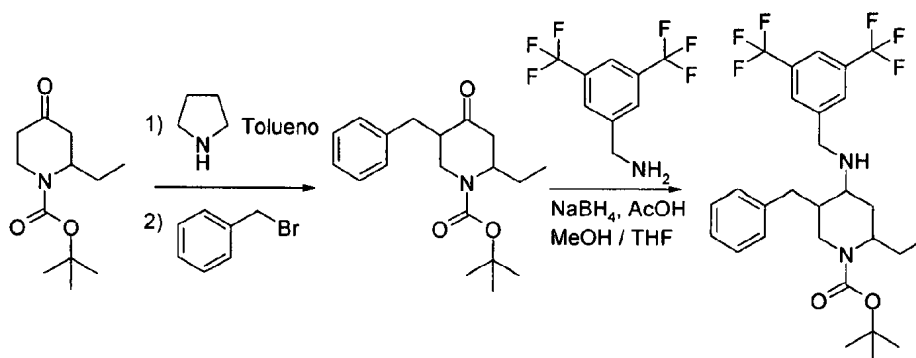
lava con acetato de etilo. La mezcla se extrae con acetato de etilo (50 mL, 2 veces). La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y luego de la concentración se producen 1,7 g (76 %) del tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-piperidin-1-carboxílico; ESI-MS m/z: 455 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 1,75 min (condición A).

5 10) Síntesis de metil éster del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-etil-piperidin-4-il)-carbámico



10 A una solución del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxi-carbonil-amino]-2-etil-piperidin-1-carboxílico (1,2 g, 2,3 mmoles) en 2 mL de acetato de etilo bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se le agrega HCl 4 N en acetato de etilo (10 mL, 40 mmoles) gota a gota durante 5 min. La mezcla de reacción se agita durante 4 h. La reacción posteriormente se concentra, y luego se detiene mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL), y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (50 mL, 2 veces). Las capas orgánicas se combinan y se lavan con salmuera, se secan con sulfato de sodio anhidro, y luego de la concentración se producen 0,8 g (84 %) del metil-éster del ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-etil-piperidin-4-il)-carbámico; ESI-MS m/z: 413 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 1,67 min (condición A).

15 11) Síntesis del tert-butil éster del ácido 5-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-2-etil-piperidin-1-carboxílico

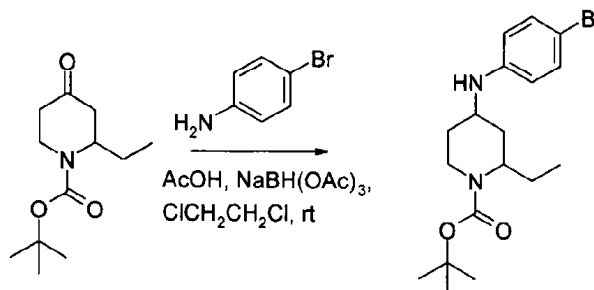


20 Una mezcla del tert-butil éster del ácido 2-etil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (610 mg, 2,7 mmoles), pirrolidina (287 mg, 4,0 mmoles), y 5 mL de tolueno se pone a reflujo durante la noche, utilizando un aparato Dean-Stark. La mezcla se evapora para producir un residuo oscuro, el cual se utiliza directamente en el siguiente paso. A este residuo oscuro se le agrega bromuro de bencilo (2 mL, 17 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se detiene con cloruro de amonio acuoso saturado (40 mL), y la mezcla se extrae con acetato de etilo (50 mL, 2 veces), se seca con sulfato de sodio anhidro, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexanos - acetato de etilo, para producir el tert-butil éster del ácido 5-bencil-2-etil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico en un rendimiento del 20 %; ESI-MS m/z: 262 [M-55]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,10 min (condición A).

30 Una solución del tert-butil éster del ácido 5-bencil-2-etil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (127 mg, 0,4 mmoles), 3,5-bis-(trifluorometil-bencilamina) (117 mg, 0,484 mmoles), isopropóxido de titanio (catalítico, 3 gotas) en 0,5 mL de ácido acético, 1 mL de metanol y 1 mL de tetrahidrofurano, se agita con NaBH<sub>4</sub> (18 mg, 0,484 mmoles) a temperatura ambiente durante 1 día bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se detiene mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado, se filtra, y se lava con acetato de etilo. La mezcla se extrae con acetato de etilo (50 mL, 2 veces). Las capas orgánicas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro, y luego de la concentración se produce el producto sin purificar. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía por

evaporación instantánea en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexanos - acetato de etilo para producir el tert-butil éster del ácido 5-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-piperidin-1-carboxílico con un rendimiento del 15 %; ESI-MS m/z: 545 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,00 min (condición A).

12) Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-(4-bromo-fenilamino)-2-etil-piperidin-1-carboxílico

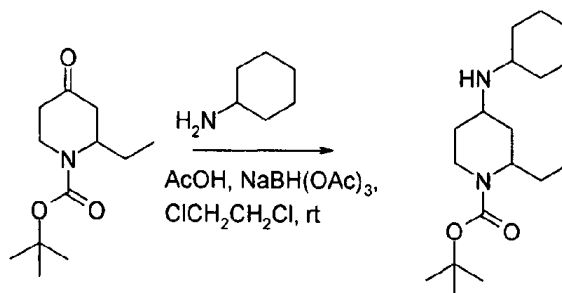


5

Una mezcla del tert-butil éster del ácido 2-etil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (114 mg, 0,5 mmoles), p-bromoanilina (95 mg, 0,55 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (111 mg, 0,525 mmoles), y ácido acético (34  $\mu$ L, 0,6 mmoles) en 1,2-dicloroetano (0,8 mL), se agita a temperatura ambiente durante 5 h. A la mezcla se le agrega triacetoxiborohidruro de sodio (111 mg, 0,525 mmoles). Luego, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se basicifica con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N hasta un pH de 10, luego se extrae con 1,2-dicloroetano. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo / n-hexano = 1/4) para producir 93 mg del tert-butil éster del ácido 4-(4-bromo-fenilamino)-2-etil-piperidin-1-carboxílico; ESI-MS m/z: 383 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,18 min (condición A).

10

15 13) Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-ciclohexilamino-2-etil-piperidin-1-carboxílico

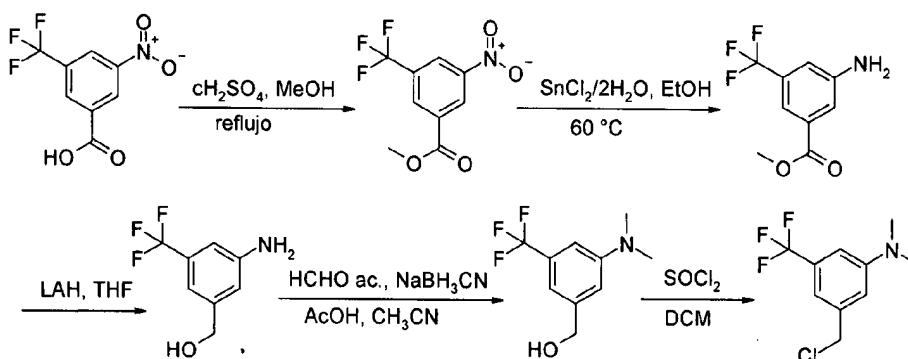


20

25

Una mezcla del tert-butil éster del ácido 2-etil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (114 mg, 0,5 mmoles), ciclohexilamina (63  $\mu$ L, 0,55 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (111 mg, 0,525 mmoles) y ácido acético (34  $\mu$ L, 0,6 mmoles) en 1,2-dicloroetano (0,8 mL), se agita a temperatura ambiente durante 5 h. A la mezcla se le agrega triacetoxiborohidruro de sodio (111 mg, 0,525 mmoles). Luego, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se basicifica con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N hasta un pH de 10, luego se extrae con 1,2-dicloroetano. La capa orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: metanol / diclorometano = 1/10) para producir 124 mg del tert-butil éster del ácido 4-ciclohexilamino-2-etil-piperidin-1-carboxílico; ESI-MS m/z: 311 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 1,63 min (condición A).

14) Síntesis de la (3-clorometil-5-trifluorometil-fenil)-dimetilamina



5 Una solución del ácido 5-nitro-3-(trifluorometil)-benzoico (2,35 g, 10 mmoles) y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (53  $\mu\text{L}$ , 1 mmol) en metanol (30 mL), se deja calentar a reflujo y se agita durante 20 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, luego la mezcla se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se neutraliza con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. La mezcla se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida para producir el metil éster del ácido 3-nitro-5-trifluorometil-benzoico (2,15 g, 86 %), el cual se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional.

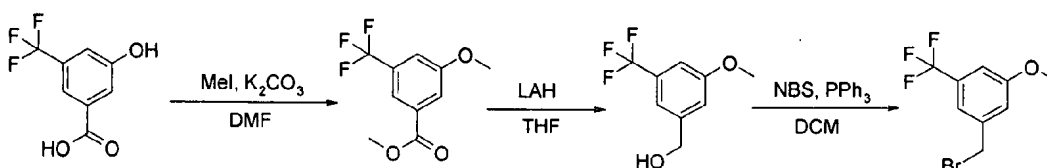
10 Una solución del metil éster del ácido 3-nitro-5-trifluorometil-benzoico (8,6 mmoles, 2,15 g) y cloruro de estaño dihidratado (25,8 mmoles, 5,82 g) en etanol (40 mL), se deja calentar a  $60^\circ\text{C}$  y se agita durante 4 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, luego se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se neutraliza con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. La mezcla se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el metil éster del ácido 3-amino-5-trifluorometil-benzoico (74 %, 1,4 g); ESI-MS m/z: 220  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 1,81 min (condición A).

15 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (4 mmoles, 152 mg) en THF (5 mL), la cual se enfría a  $0^\circ\text{C}$  se le agrega gota a gota una solución de metil éster del ácido 3-amino-5-trifluorometil-benzoico (2 mmoles, 438 mg) en THF (1 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. A la solución se le agrega dietil éter (6 mL), luego se detiene con sulfato de sodio decahidratado y salmuera. Después de la decantación, se seca la solución sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida para producir el (3-amino-5-trifluorometil-fenil)-metanol (rendimiento cuantitativo), el cual se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional; ESI-MS m/z: 192  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 1,30 min (condición A).

25 A una solución del (3-amino-5-trifluorometil-fenil)-metanol (1 mmol, 191 mg) y formaldehído acuoso al 37 % (5 mmoles, 372  $\mu\text{L}$ ) en acetonitrilo (2,5 mL), se le agregan ácido acético (5,5 mmoles, 315  $\mu\text{L}$ ) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,40 mmoles, 84,8 mg) bajo atmósfera de nitrógeno a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se deja agitando durante 30 min a  $0^\circ\text{C}$  y luego se basifica con  $\text{NaOH}$  1 N acuoso hasta aproximadamente un pH de 10. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con diclorometano. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el (3-dimetil-amino-5-trifluorometil-fenil)-metanol (128 mg, 58 %); ESI-MS m/z: 220  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 1,55 min (condición A).

30 A una solución del (3-dimetil-amino-5-trifluorometil-fenil)-metanol (0,15 mmoles, 33 mg) en diclorometano (1 mL), la cual se enfría a  $0^\circ\text{C}$ , se le agrega gota a gota cloruro de tionilo (0,3 mmoles, 21  $\mu\text{L}$ ) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. A la solución se le agrega  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con diclorometano. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida para producir la (3-cloro-metil-5-trifluorometil-fenil)-dimetilamina (cuantitativo); ESI-MS m/z: 238  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,14 min (condición A).

15) Síntesis del 1-bromometil-3-metoxi-5-trifluorometil-benceno

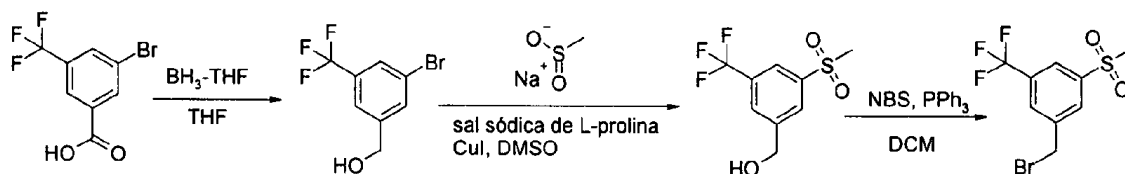


5 A una solución del ácido 3-hidroxi-5-(trifluorometil)-benzoico (1,03 g, 5 mmoles) y  $K_2CO_3$  (2,07 g, 15 mmoles) en DMF (50 mL), se le agrega yoduro de metilo (1,09 mL, 17,5 mmoles), se deja calentar a  $40^\circ C$ , y se agita durante 20 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, luego se agrega agua. La mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre  $Na_2SO_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el metil éster del ácido 3-metoxi-5-trifluorometil-benzoico (1,11 g, 95 %); ESI-MS m/z: 235  $[M+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,06 min (condición A).

10 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (9,48 mmoles, 360 mg) en THF, la cual se enfría a  $0^\circ C$ , se le agrega gota a gota una solución del metil éster del ácido 3-metoxi-5-trifluorometil-benzoico (4,74 mmoles, 1,11 g) en THF bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. A la solución se le agrega dietil éter, luego se detiene con sulfato de sodio decahidratado y salmuera. Después de la decantación, la solución se seca sobre  $Na_2SO_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida para producir el (3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-metanol (960 mg, 98 %), el cual se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional.

15 A una solución del (3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-metanol (1 mmol, 206 mg) y trifenilfosfina (1,5 mmoles, 392 mg) en diclorometano (10 mL), la cual se enfría a  $0^\circ C$ , se le agrega NBS (1,5 mmoles, 266 mg) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. A la solución se le agrega agua, luego se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre  $Na_2SO_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el 1-bromometil-3-metoxi-5-trifluorometil-benceno (245 mg, 91 %); ESI-MS m/z: 189  $[M-Br+1]^+$ , Tiempo de retención: 1,76 min (condición A).

#### 16) Síntesis del 1-bromo-metil-3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benceno

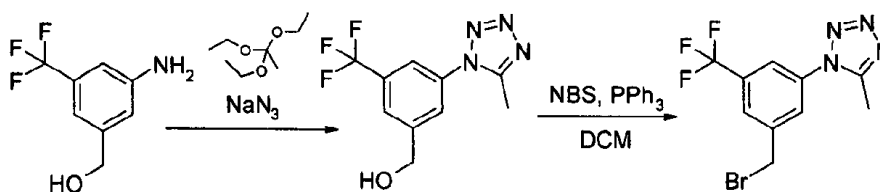


25 A una solución del ácido 3-bromo-5-(trifluorometil)-benzoico (5 mmoles, 1,35 g) en THF (8 mL), se le agrega borano 1 M en THF (16 mmoles, 16 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se deja calentar a  $65^\circ C$  y se agita durante 2 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, luego se vierte en  $NaHCO_3$  acuoso saturado. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre  $Na_2SO_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el (3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-metanol (418 mg, 69 %).

30 A una solución del (3-bromo-5-trifluorometil-fenil)-metanol (2 mmoles, 613 mg), sal sódica de L-prolina (0,4 mmoles, 55 mg), yoduro de cobre (0,2 mmoles, 38 mg) en sulfóxido de dimetilo (4 mL), se le agrega metanosulfonato de sodio (2,4 mmoles, 245 mg) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se deja calentar a  $95^\circ C$  y se agita durante 20 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, luego se agrega agua. La mezcla se extrae con diclorometano. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre  $Na_2SO_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el (3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-fenil)-metanol (418 mg, 69 %); ESI-MS m/z: 255  $[M+1]^+$ , Tiempo de retención: 1,64 min (condición A).

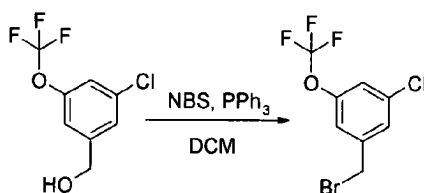
40 A una solución del (3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-fenil)-metanol (0,8 mmoles, 203 mg) y trifenilfosfina (1,2 mmoles, 315 mg) en diclorometano (8 mL), la cual se enfría a  $0^\circ C$ , se le agrega NBS (1,2 mmoles, 214 mg) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. A la solución se le agrega agua, luego se extrae con diclorometano. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre  $Na_2SO_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el 1-bromometil-3-metanosulfonyl-5-trifluorometil-benceno (228 mg, 90 %).

#### 17) Síntesis del 1-(3-bromometil-5-trifluorometil-fenil)-5-metil-1H-tetrazol

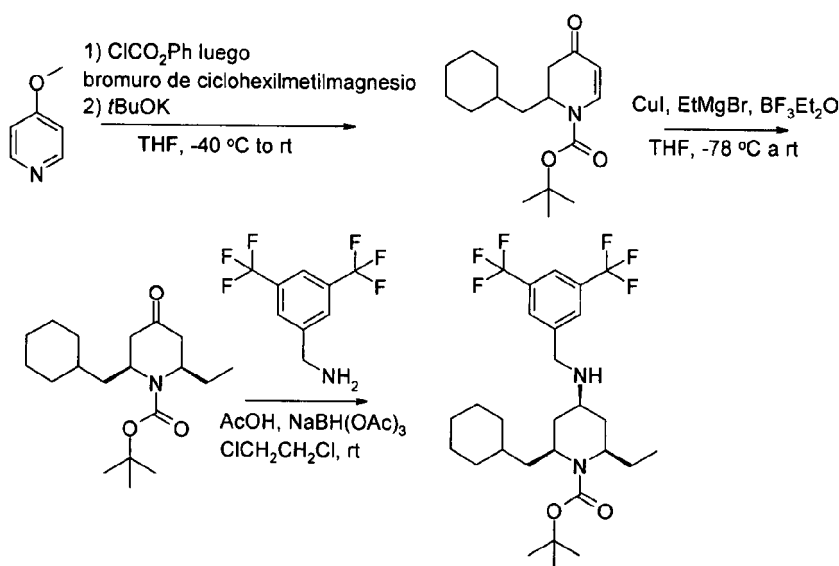


- 5 A una solución de (3-amino-5-trifluorometil-fenil)-metanol (210 mg, 1,1 mmoles) en ácido acético (1,6 mL) se le agrega orto-acetato de trietilo (282  $\mu$ L, 1,54 mmoles). La mezcla se deja calentar a 75°C y se agita durante 45 min, luego se agrega azida de sodio (215 mg, 3,3 mmoles) a 75°C y se agita durante 3 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y luego se agrega agua. La mezcla se basicifica con NaOH acuoso 1 N hasta aproximadamente un pH de 10, y luego se extrae con diclorometano. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el [3-(5-metil-tetrazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-metanol (94 mg, 33 %); ESI-MS m/z: 259 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 1,70 min (condición A).
- 10 A una solución de [3-(5-metil-tetrazol-1-il)-5-trifluorometil-fenil]-metanol (0,23 mmoles, 60 mg) y trifenilfosfina (0,35 mmoles, 92 mg) en diclorometano (2,5 mL), la cual se enfría a 0°C, se le agrega NBS (0,35 mmoles, 62 mg) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 4 h. A la solución se le agrega agua, y luego se extrae con diclorometano. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el 1-(3-bromo-metil-5-trifluorometil-fenil)-5-metil-1H-tetrazol (72 mg, 96 %); ESI-MS m/z: 320 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,08 min (condición A).

18) Síntesis del 1-bromometil-3-cloro-5-trifluoro-metoxi-benceno



- 20 A una solución del (3-cloro-5-trifluorometoxi-fenil)-metanol (1 mmol, 226 mg) y trifenilfosfina (1,5 mmoles, 392 mg) en diclorometano (10 mL), la cual se enfría a 0°C, se le agrega NBS (1,5 mmoles, 266 mg) bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. A la solución se le agrega agua, y luego se extrae con diclorometano. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el 1-bromometil-3-cloro-5-trifluorometoxi-benceno (257 mg, 89 %).
- 25 19) Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-2-ciclohexil-metil-6-etil-piperidin-1-carboxílico (isómero 2,4,6-cis)



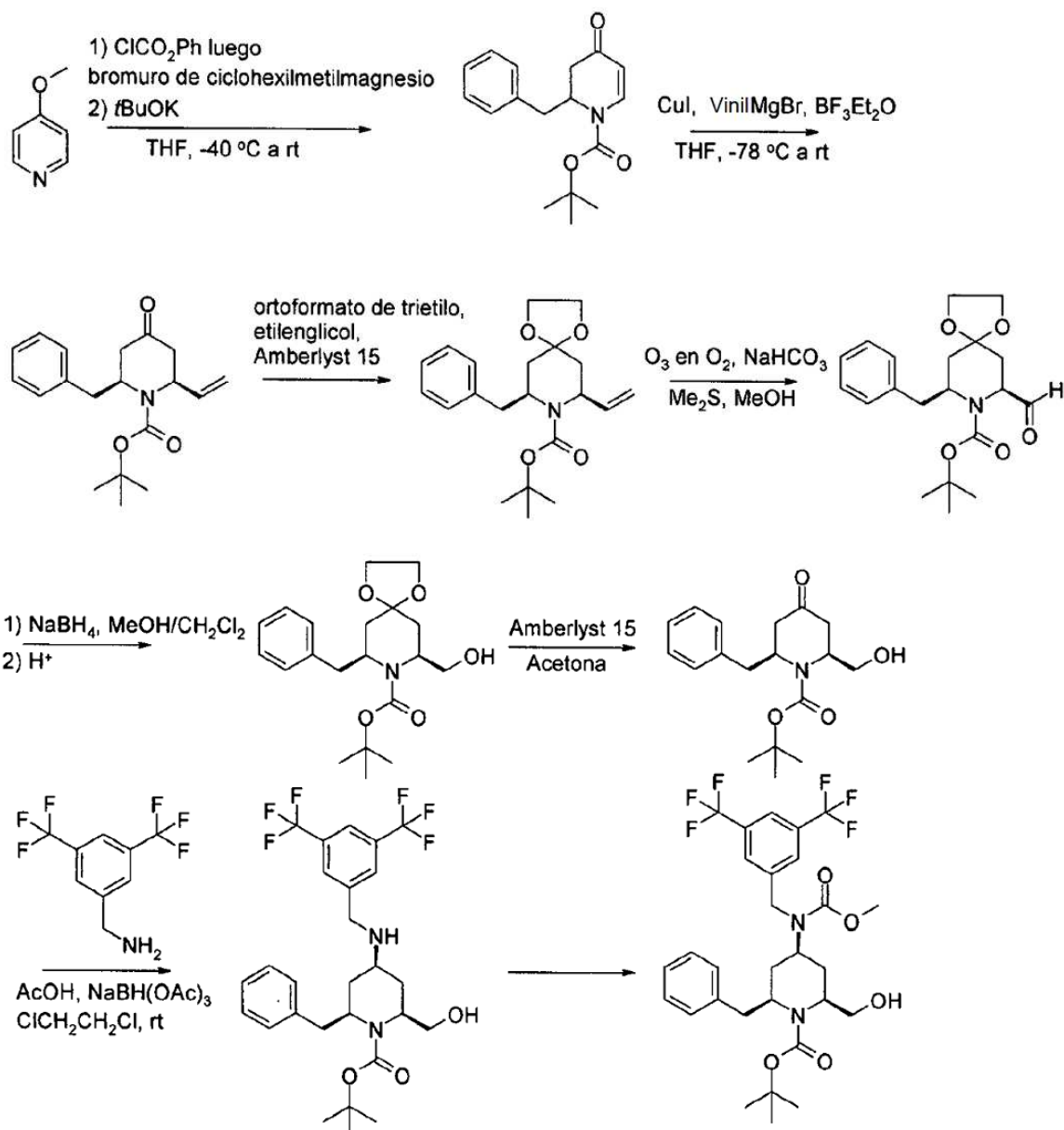
A una solución de 4-metoxi-piridina (9,6 mmoles, 1,05 g) en THF (75 mL), la cual se enfría a -40°C, se le agrega cloroformato de fenilo (10,6 mmoles, 1,33 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 20 min, se agrega lentamente una solución de bromuro de ciclohexil-metil-magnesio 0,7 M en THF (10,08 mmoles). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y después de agitar durante 2 h, la mezcla se detiene con hielo y luego con H<sub>2</sub>O, y se extrae con Et<sub>2</sub>O. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. Al residuo se le agrega THF (30 mL) y la solución se deja enfriar a -78°C, y se agrega tBuOK (38,4 mmoles, 4,3 g). La solución se deja calentar gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla se detiene con hielo y luego con H<sub>2</sub>O, y se extrae con Et<sub>2</sub>O. La capa orgánica combinada se lava tres veces con NaOH 1 N acuoso y luego tres veces con HCl 1 N acuoso. La mezcla se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir el tert-butil éster del ácido 2-ciclohexil-metil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (15 %, 0.43 g); ESI-MS m/z: 294 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,29 min (condición A).

Al CuI (1,0 mmol, 191 mg) y THF (4 mL) en un matraz purgado con N<sub>2</sub> se les agrega una solución en tetrahidrofurano de EtMgBr 1,00 M (1,0 mmol, 1,0 mL) a -78°C. Después de agitar la suspensión durante 10 min, se agrega BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (1,0 mmoles, 1,0 mg) y se agita durante 10 min a la misma temperatura. A la suspensión se le agrega una solución en tetrahidrofurano (5 mL) de tert-butil éster del ácido 2-ciclohexilmetil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0,5 mmoles, 119,7 mg) a -78°C, y luego la mezcla se deja agitándose durante 1 hora. Después de que la mezcla se calienta a temperatura ambiente, y se agita durante 2 h, se detiene con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) hasta obtener el tert-butil éster del ácido cis-2-ciclohexilmetil-6-etil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (108 mg, 67 %); ESI-MS m/z: 268 [M-tBu+2]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,44 min (condición A).

A una solución del tert-butil éster del ácido cis-2-ciclohexilmetil-6-etil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (0,21 mmoles, 68 mg) y 3,5-bis-(trifluorometil-bencil-amina) (0,25 mmoles, 60,8 mg) en 1,2-dicloroetano (0,4 mL), se le agregan ácido acético (0,25 mmoles, 13,7 μM) y NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,42 mmoles, 89 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se deja agitándose durante 7,5 h y luego se basifica con NaOH 1 N acuoso hasta aproximadamente un pH de 10. La mezcla se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la capa orgánica combinada se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir una mezcla racémica del tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-2-ciclohexil-metil-6-etil-piperidin-1-carboxílico (isómero 2,4,6-cis: 88,0 mg, 76 %); ESI-MS m/z: 551 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,21 min (condición A).

20) Síntesis del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-hidroxi-metil-piperidin-1-carboxílico (isómero 2,4,6-cis)





5 A una solución de 4-metoxipiridina (100 mmoles, 10 mL) en THF (390 mL), la cual se enfría a -40°C, se le agrega cloroformato de fenilo (105 mmoles, 13 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 20 min, se agrega lentamente una solución de bromuro de bencil-metil-magnesio 1,0 M en THF (110 mmoles). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y después de agitar durante 2 h, la mezcla se enfría a -40°C, y se agrega tBuOK (250 mmoles, 28,1 g). La solución se deja calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agita durante 14 h. La mezcla se detiene con hielo y luego con H<sub>2</sub>O, y se extrae con Et<sub>2</sub>O. La capa orgánica combinada se lava tres veces con NaOH 1 N acuoso y luego tres veces con HCl 1 N acuoso. La mezcla se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se pasa a través de una almohadilla de gel de sílice, y se concentra bajo presión reducida, para producir el producto sin purificar, el cual se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional.

15 Al CuI (98,8 mmoles, 18,8 g) y THF (200 mL) en un matraz purgado con N<sub>2</sub> se le agrega una solución en tetrahidrofurano de bromuro de vinil-magnesio 1,00 M (98,8 mmoles, 98,8 mL) durante 30 min a -60°C. Después de agitar la suspensión durante 15 min, se agrega BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (49,4 mmoles, 6,2 mL), y se agita durante 15 min a la misma temperatura. A la suspensión se le agrega una solución en tetrahidrofurano (200 mL) del producto sin purificar a -40°C, y luego la mezcla se deja agitando durante 2 h. Después de que la mezcla se calienta a temperatura ambiente, y se agita durante 2 h, se detiene con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir una mezcla diaesteromérica del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-oxo-6-vinil-

20

piperidin-1-carboxílico (4,29 g, 14 % en 2 pasos); ESI-MS m/z: 260 [M-tBu+2]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,17 min (condición A).

5 Una mezcla del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-oxo-6-vinil-piperidin-1-carboxílico (13,6 mmoles, 4,29 g), Amberlyst® 15 (680 mg), ortoformato de trietilo (109 mmoles, 18 mL) y etilenglicol (136 mmoles, 7,5 mL) se agita durante 24 h a temperatura ambiente. Después de agitar con Amberlyst® 15 adicional (136 mg) durante 4 h, la mezcla se pasa a través de una almohadilla de gel de sílice y se lava con acetato de etilo. La mezcla se lava con HCl acuoso 0,1 M, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida para producir una mezcla diaestereomérica del tert-butil éster del ácido 7-bencil-9-vinil-1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4.5]-decano-8-carboxílico (4,72 g, 97 %); ESI-MS m/z: 304 [M-tBu+2]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,33 min (condición A).

15 A una mezcla del tert-butil éster del ácido 7-bencil-9-vinil-1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4.5]-decano-8-carboxílico (13,1 mmoles, 4,72 g) y NaHCO<sub>3</sub> (26,2 mmoles, 2,20 g) en metanol (70 mL) a -78°C se le agrega O<sub>3</sub> en O<sub>2</sub> (100 NL / hora, 60 v) durante 1 hora. Después del flujo de O<sub>2</sub> durante 30 min, se agrega sulfuro de dimetilo (78,6 mmoles, 5,8 mL), y la mezcla de reacción se agita durante 30 min a la misma temperatura, y se deja calentar hasta la temperatura ambiente. A la mezcla se le agrega K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15,7 mmoles, 2,17 g) y se agita durante 11 h. A la mezcla se le agrega agua, y el producto orgánico se extrae con dietil éter. La capa orgánica se lava con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir una mezcla diaestereomérica del tert-butil éster del ácido 7-bencil-9-formil-1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4.5]-decano-8-carboxílico (2,06 g, 44 %); ESI-MS m/z: 306 [M-tBu+2]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,18 min (condición A).

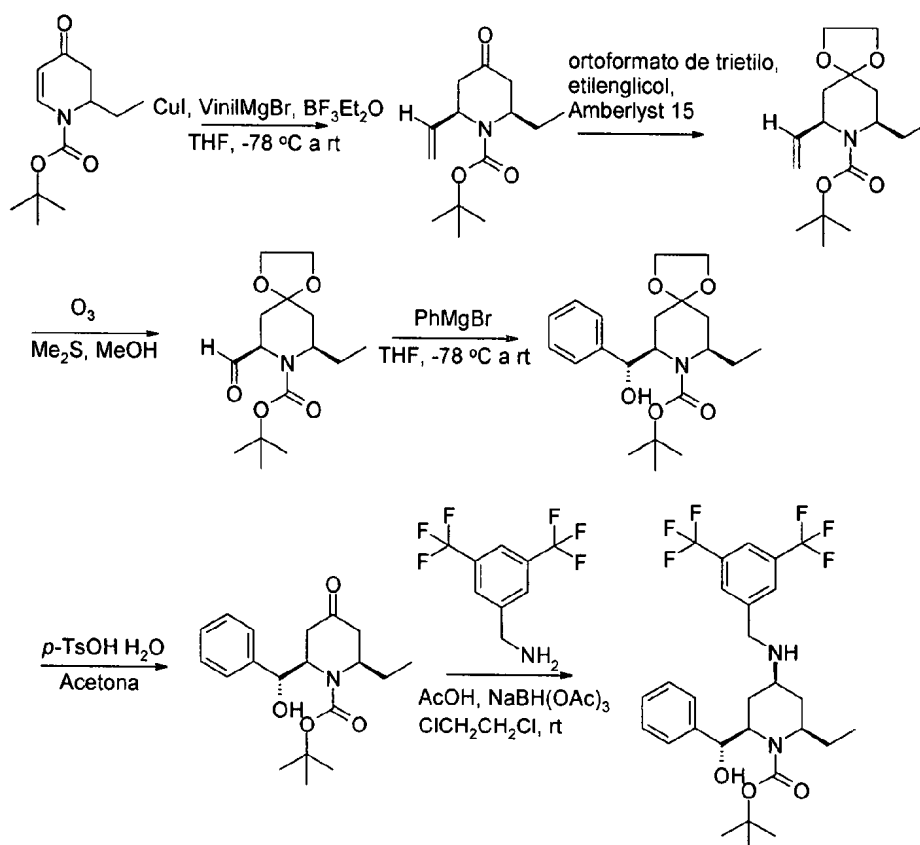
20 A una mezcla del tert-butil éster del ácido 7-bencil-9-formil-1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4.5]-decano-8-carboxílico (3,0 mmoles, 1,08 g) en metanol (30 mL) y diclorometano (10 mL) a 0°C, se le agrega NaBH<sub>4</sub> (9,0 mmoles, 340 mg). La mezcla se agita durante 1,5 h a temperatura ambiente, se detiene con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir una mezcla diaestereomérica del tert-butil éster del ácido 7-bencil-9-hidroxi-metil-1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4.5]-decano-8-carboxílico (890 mg, 82 %); ESI-MS m/z: 364 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 3,73 (2,6-cis), 3.85 (2,6-trans) min (condición B).

30 Una mezcla del tert-butil éster del ácido 7-bencil-9-hidroxi-metil-1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4.5]-decano-8-carboxílico (2,45 mmoles, 890 mg) y Amberlyst® 15 (2,9 g) en acetona (25 mL) y agua (5 mL) se agita a 60°C. La mezcla se agita durante 2 días a 60°C y se filtra. Después de lavarse con acetato de etilo y diclorometano, la mezcla recolectada se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se mezcla con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se pasa a través de una almohadilla de gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol) para producir el producto sin purificar (360 mg), el cual se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional.

35 A una mezcla del producto sin purificar (360 mg), 3,5-bis-(trifluorometil)-bencil-amina (1,70 mmoles, 413 mg) y ácido acético (1,70 mmoles, 93 µL) en dicloroetano (5 mL) se le agrega NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3,40 mmoles, 721 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 13 h y luego se detiene con NaOH acuoso 1 M. La mezcla se extrae con diclorometano, y la capa orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: diclorometano / metanol, luego n-hexano / acetato de etilo) para producir el tert-butil éster del ácido cis-2-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-6-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (216 mg, 11 % en 2 pasos); ESI-MS m/z: 547 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 3,73 min (condición B).

45 A una mezcla del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-6-hidroxi-metil-piperidin-1-carboxílico (0,05 mmoles, 28,0 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,50 mmoles, 69 mg) en THF (0,5 mL) se le agrega cloroformato de metilo (0,15 mmoles, 10,6 µL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se agrega agua, y la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir el tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-hidroxi-metil-piperidin-1-carboxílico (17,3 mg, 57 %); ESI-MS m/z: 605 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,41 min (condición A).

21) Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-((R)-hidroxifenil-metil)-piperidin-1-carboxílico (isómero 2,4,6-cis)



5 Al CuI (10,0 mmoles, 1,90 g) en THF (20 mL) se le agrega lentamente bromuro de vinil-magnesio 1 M en THF (10,0 mmoles, 10 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$  bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla resultante se le agrega  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (5,0 mmoles, 624  $\mu\text{L}$ ), y luego una solución de tert-butil éster del ácido 2-etil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (5,0 mmoles, 1,13 g) en THF (20 mL). Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, se agrega  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir una mezcla diaestereomérica del tert-butil éster del ácido 2-etil-6-isopropenil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (1,15 g, 91 %); ESI-MS  $m/z$ : 198  $[\text{M}^{-1}\text{Bu}+2]^+$ , Tiempo de retención: 2,06 min (condición A).

15 Una mezcla del tert-butil éster del ácido 2-etil-6-isopropenil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (17,4 mmoles, 4,41 g), Amberlyst 15 (1 g), ortoformato de trietilo (122 mmoles, 20,3 mL), y etilenglicol (174 mmoles, 9,6 mL) se agita durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla se pasa a través de una almohadilla de gel de sílice y se lava con acetato de etilo, y la solución recolectada se lava con HCl acuoso 0,1 M y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. La capa orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida para producir el tert-butil éster del ácido 7-etil-9-isopropenil-1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4.5]-decano-8-carboxílico (4,83 g, 93 %); ESI-MS  $m/z$ : 242  $[\text{M}^{-1}\text{Bu}+2]^+$ , Tiempo de retención: 2,31 min (condición A).

20 A una solución del tert-butil éster del ácido 7-etil-9-isopropenil-1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4.5]-decano-8-carboxílico (3,36 mmoles, 1,00 g) en metanol (34 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se le agrega  $\text{O}_3$  (100 NL/hora, 60 v) durante 45 min. Después del flujo de  $\text{O}_2$  durante 15 min, se agrega sulfuro de dimetilo (27,2 mmoles, 2 mL) a la misma temperatura, y la mezcla de reacción se deja calentar hasta la temperatura ambiente, y se agita durante 1 hora. La mezcla se concentra, y se agrega dietil éter. La mezcla se lava con agua y salmuera, y la capa orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir el tert-butil éster del ácido 7-etil-9-formil-1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4.5]-decano-8-carboxílico (517 mg, 51 %); ESI-MS  $m/z$ : 244  $[\text{M}^{-1}\text{Bu}+2]^+$ , Tiempo de retención: 2,07 min (condición A).

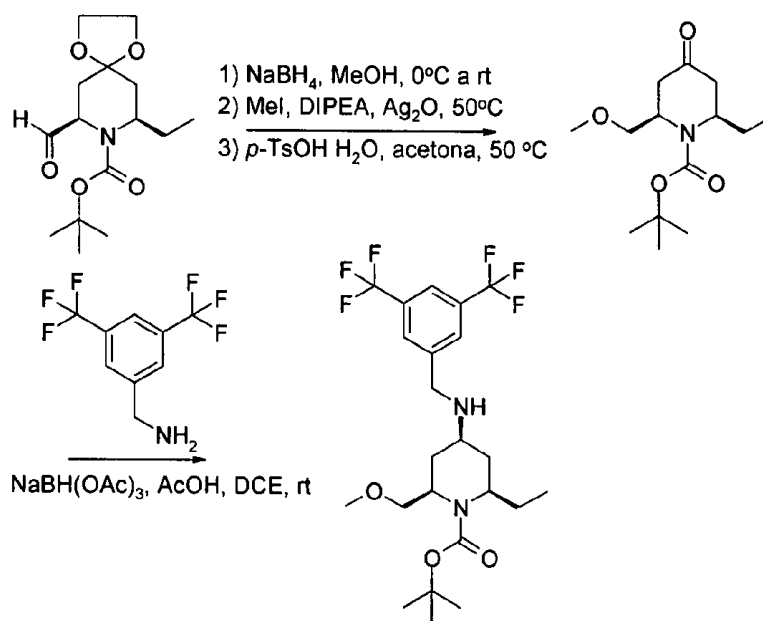
30 A una solución del tert-butil éster del ácido 7-etil-9-formil-1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4.5]-decano-8-carboxílico (1,0 mmoles, 299 mg) en THF (9 mL) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se le agrega bromuro de fenil-magnesio 1 M en THF (2,0 mmoles, 2,0 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego se agita con bromuro de fenil-magnesio 1 M en THF adicional (1,0 mmoles, 1,0 mL) durante 1 hora. A la mezcla se le agrega  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, y se extrae

con acetato de etilo. La mezcla se lava con agua y salmuera, y la capa orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir el tert-butil éster del ácido 7-etil-9-((R)-hidroxi-fenil-metil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4.5]-decano-8-carboxílico (131,7 mg, 35 %); ESI-MS m/z: 378  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 4,35 min (condición B).

Una mezcla del tert-butil éster del ácido 7-etil-9-((R)-hidroxi-fenil-metil)-1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4.5]-decano-8-carboxílico (0,25 mmoles, 95,1 mg) y del ácido p-tolueno-sulfónico monohidratado (0,25 mL, 43 mg) en acetona (9 mL) a  $50^\circ\text{C}$  se agita durante 14 h, y luego se agrega  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y la capa orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir el tert-butil éster del ácido 2-etil-6-((R)-hidroxi-fenil-metil)-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (36 mg, 43 %); ESI-MS m/z: 278  $[\text{M}-\text{tBu}+2]^+$ , Tiempo de retención: 2,08 min (condición A).

A una mezcla del tert-butil éster del ácido 2-etil-6-((R)-hidroxi-fenil-metil)-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (0,11 mmoles, 36 mg), 3,5-bis-(trifluorometil)-bencilamina (0,17 mmoles, 41 mg) y ácido acético (0,19 mmoles, 10,4 microlitros) en dicloroetano (1,1 mL), se le agrega  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,34 mmoles, 72 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 13 h y luego se detiene con  $\text{NaOH}$  acuoso 1 M. La mezcla se extrae con diclorometano, y la capa orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir una mezcla diaestereomérica del tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-2-etil-6-((R)-hidroxi-fenil-metil)-piperidín-1-carboxílico (41,4 mg, 67 %, 2,4,6-cis / 2,6-cis-4-trans = 1 / 6); ESI-MS m/z: 561  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,06 min (condición A).

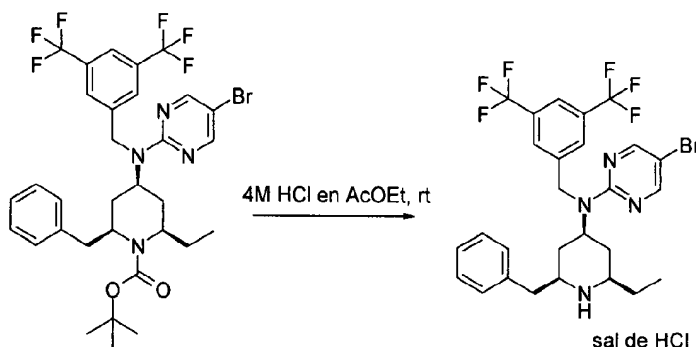
22) Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-metoximetil-piperidin-1-carboxílico (isómero 2,4,6-cis)



A una solución del tert-butil éster del ácido 7-etil-9-formil-1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4.5]-decano-8-carboxílico (1,0 mmoles, 299 mg) en metanol (10 mL) se le agrega  $\text{NaBH}_4$  (3,0 mmoles, 113 mg) a  $0^\circ\text{C}$ . Después de agitar durante 1,5 h a temperatura ambiente, se agrega  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. Al residuo obtenido en DMF (5 mL) se le agregan DIPEA (3,0 mmoles, 523  $\mu\text{L}$ ),  $\text{Ag}_2\text{O}$  (3,0 mmoles, 493 mg), y MeI (19 mmoles, 1,2 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 24 h a  $50^\circ\text{C}$ , la mezcla se filtra y se lava con acetato de etilo. A la solución recolectada se le agrega  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. Al residuo obtenido en acetona (10 mL) se le agrega ácido p-toluenosulfónico monohidratado (1,0 mmoles, 172 mg), y la mezcla se agita  $50^\circ\text{C}$  durante 14 h. A la mezcla se le agrega  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y luego se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir el tert-butil éster del ácido 2-etil-6-metoximetil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (30 mg, 11 % en 3 pasos); ESI-MS m/z: 216  $[\text{M}-\text{tBu}+2]^+$ , Tiempo de retención: 1,95 min (condición A).

5 A una mezcla del tert-butil éster del ácido 2-etil-6-metoximetil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (0,11 mmoles, 30 mg), 3,5-bis-(trifluorometil)-bencilamina (0,16 mmoles, 38,9 mg) y ácido acético (0,16 mmoles, 8,7  $\mu$ L) en dicloroetano (0,3 mL), se le agrega  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,32 mmoles, 67,8 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 13 h y luego se detiene con  $\text{NaOH}$  acuoso 1 M. La mezcla se extrae con diclorometano, y la capa orgánica se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir el tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2-etil-6-metoximetil-piperidin-1-carboxílico (isómero 2,4,6-cis) (17,5 mg, 32 %); ESI-MS m/z: 499  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 1,95 min (condición A).

10 23) Síntesis de la sal del ácido clorhídrico de la 2-bencil-6-etil-piperidin-4-il)-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amina (isómero 2,4,6-cis)

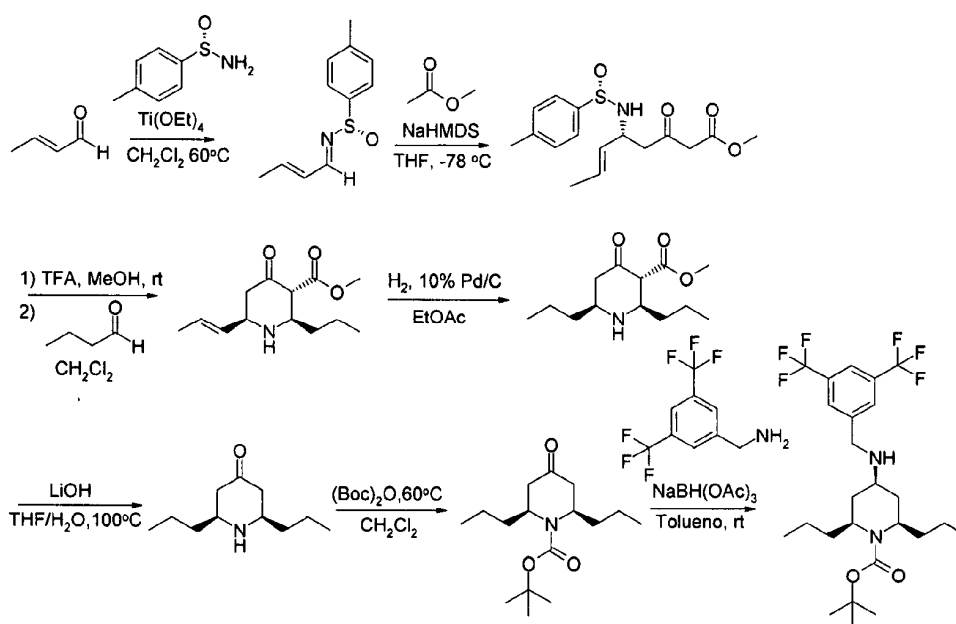


15 El tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(3,5-bis-trifluoro-metil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (isómero 2,4,6-cis) (1,29 mmoles, 900 mg) se disuelve en una solución de HCl 4 M en acetato de etilo. La mezcla se agita durante 4 h a temperatura ambiente, luego se concentra bajo presión reducida. Al residuo obtenido se le agrega dietil éter y se filtra para producir la sal de ácido clorhídrico de la 2-bencil-6-etil-piperidin-4-il)-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amina (isómero 2,4,6-cis) (771 mg); ESI-MS m/z: 601  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , Tiempo de retención: 2,14 min (condición A).

El siguiente material se prepara siguiendo el procedimiento anterior.

Nombre	Estructura	ES-MS m/z $[\text{M}+1]^+$	Tiempo de retención
2-Bencil-6-etil-piperidin-4-il)-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amina		608	1,99 min (condición A)

20 24) Síntesis del tert-butil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-2,6-dipropil-piperidin-1-carboxílico



5 A una mezcla de la (S)-(+)-p-toluensulfamida (6,0 mmoles, 931 mg) y (E)-but-2-enal (7,2 mmoles, 597  $\mu$ L) en diclorometano (80 mL) se le agrega  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (30 mmoles, 6,3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 4,5 h a 50°C, y luego se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se vierte en agua y se filtra. La torta del filtro se enjuaga con diclorometano. El filtrado se lava con agua y salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida para producir la [(E)-but-2-en-(E)-iliden]-amida del ácido 4-metil-bencenosulfínico (1,16 g, 94 %), la cual se puede utilizar sin purificación adicional; ESI-MS m/z: 208.00  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,17 min (condición A).

10 A una solución de NaHMDS 1 M (28 mmoles, 28 mL) en THF (20 mL), se le agrega acetato de metilo (28 mmoles, 2,23 mL) a -78°C. La mezcla se agita durante 1 hora, y se agrega la [(E)-but-2-en-(E)-iliden]-amida del ácido 4-metil-bencenosulfínico (5,6 mmoles, 1,16 g) a -78°C. La temperatura se eleva lentamente con agitación. Después de aproximadamente 5 h, se agrega  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado a -18°C. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / acetato de etilo = 1 / 1) para producir el metil éster del ácido (E)-(R)-3-oxo-5-(toluen-4-sulfinil-amino)-oct-6-enoico (0,92 g, 51 %); ESI-MS m/z: 323,93  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,07 min (condición A).

20 A una solución del metil éster del ácido (E)-(R)-3-oxo-5-(toluen-4-sulfinil-amino)-oct-6-enoico (1,3 mmoles, 420 mg) en metanol (13 mL), se le agrega ácido trifluoroacético (0,48 mmoles, 6,5 mL) a temperatura ambiente, y se agita durante 30 min. La mezcla se concentra bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / acetato de etilo, 4/1 luego metanol). El material obtenido se disuelve en diclorometano (25 mL), y se agrega butiraldehído (13,3 mmoles, 1,2 mL). La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, y luego se agrega  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida para producir el metil éster del ácido (2R,3R,6R)-4-oxo-6-((E)-propenil)-2-propil-piperidin-3-carboxílico (280 mg, 80 %); ESI-MS m/z: 240,08  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 1,81 min (condición A).

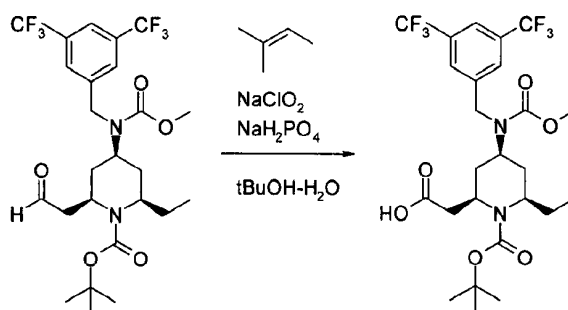
30 Una mezcla del metil éster del ácido (2R,3R,6R)-4-oxo-6-((E)-propenil)-2-propil-piperidin-3-carboxílico (137 mmoles, 327 mg) y Pd/C al 10 % (145 mg) en acetato de etilo (13 mL), se agita bajo hidrógeno durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtra y se concentra bajo presión reducida para producir el metil éster del ácido (2R,3R,6S)-4-oxo-2,6-dipropil-piperidin-3-carboxílico (361 mg); ESI-MS m/z: 242,08  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 1,55 min (condición A).

35 A una solución del metil éster del ácido (2R,3R,6S)-4-oxo-2,6-dipropil-piperidin-3-carboxílico (0,62 mmoles, 150 mg) en THF (4 mL) se le agrega una solución de LiOH monohidratado (6,2 mmoles, 236 mg) en  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a 100°C durante 2 h y se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla se le agrega  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida para producir la (2R,6S)-2,6-dipropil-piperidin-4-ona (93 mg), la cual se utiliza para el siguiente paso sin purificación adicional.

Una mezcla de (2R,6S)-2,6-dipropil-piperidin-4-ona (0,51 mmoles, 93 mg) y Boc anhídrido (166 mg) en diclorometano (2 mL) se agita a 60°C durante 1,5 h y se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla se le agrega agua y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / acetato de etilo) para producir el tert-butil éster del ácido (2R,6S)-4-oxo-2,6-dipropil-piperidin-1-carboxílico (46 mg); ESI-MS m/z: 228,10 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,25 min (condición A).

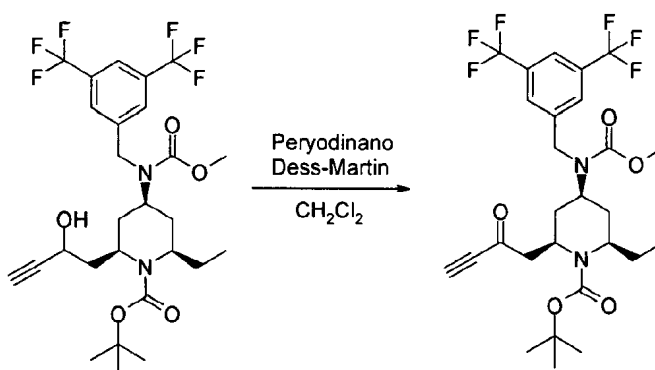
Una mezcla del tert-butil éster del ácido (2R,6S)-4-oxo-2,6-dipropil-piperidin-1-carboxílico (0,091 mmoles, 26 mg), 3,5-bis-(trifluorometil)-bencil-amina (0,11 mmoles, 33,5 mg), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,184 mmoles, 39 mg), y ácido acético (0,11 mmoles, 6 µL) en diclorometano (0,4 mL) se agita a temperatura ambiente durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se le agrega una solución acuosa de NaOH 0,5 M y se extrae con diclorometano. La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / acetato de etilo) para producir el tert-butil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-2,6-dipropil-piperidin-1-carboxílico (16,2 mg, 34 %); ESI-MS m/z: 511,01 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,21 min (condición A).

25) Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-carboxi-metil-6-etil-piperidin-1-carboxílico (racemato).



A una solución del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-oxo-etil)-piperidin-1-carboxílico (104 mg, 0,187 mmoles) en t-BuOH (3,5 mL) y 2-metilpropeno (0,5 mL) a 0°C, se le agrega una solución helada de NaClO<sub>2</sub> (34 mg, 0,375 mmoles) y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,112 mg, 0,935 mmoles) en agua (3,5 mL). La mezcla se agita a 0°C durante 5 min y se detiene con una solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. La mezcla se extrae dos veces con acetato de etilo y la capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra al vacío para producir el tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-carboximetil-6-etil-piperidin-1-carboxílico como una espuma incolora (119 mg). ESI-MS m/z: 571 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,42 min (condición A).

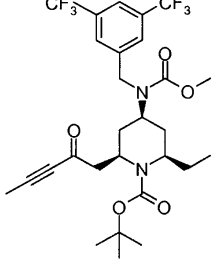
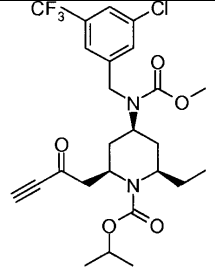
26) Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-oxo-but-3-inil)-piperidin-1-carboxílico (racémico).



A una solución del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-hidroxi-but-3-inil)-piperidin-1-carboxílico (145 mg, 0,250 mmoles) en cloruro de metileno (3 mL) a 0°C, se le agrega peryodinano Dess-Martin (265 mg, 0,624 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agrega peryodinano Dess-Martin adicional (86 mg, 0,202 mmoles), y la mezcla se agita durante 1 hora adicional. A la mezcla se le agrega agua y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> acuoso saturado. La mezcla se extrae dos veces con dietil éter, se lava con salmuera y la capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de magnesio, y la purificación mediante cromatografía

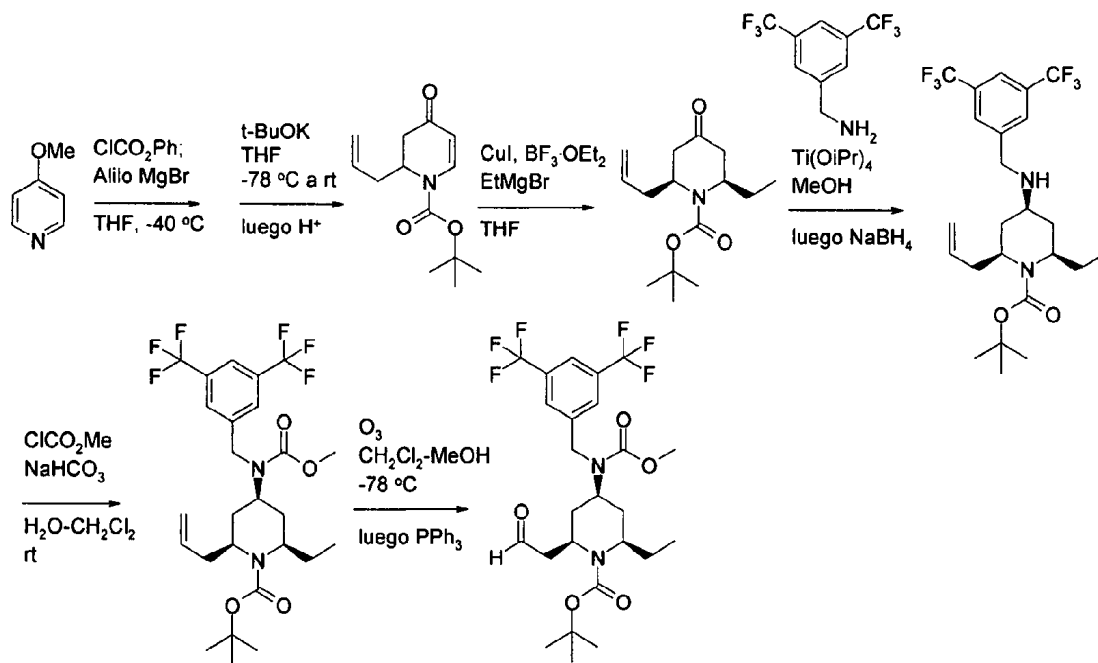
en columna de gel de sílice produce el tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-oxo-pent-3-inil)-piperidin-1-carboxílico como un aceite incoloro (194 mg). ESI-MS  $m/z$ : 579  $[M+1]^+$ , Tiempo de retención: 1,57 min (condición A).

Los siguientes materiales se preparan siguiendo el procedimiento anterior.

Nombre	Estructura
Tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-oxo-pent-3-inil)-piperidin-1-carboxílico	
Isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-oxobut-3-inil)-piperidin-1-carboxílico	

5

27) Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxi-carbonil-amino]-2-etil-6-(2-oxo-etil)-piperidin-1-carboxílico (racémico).



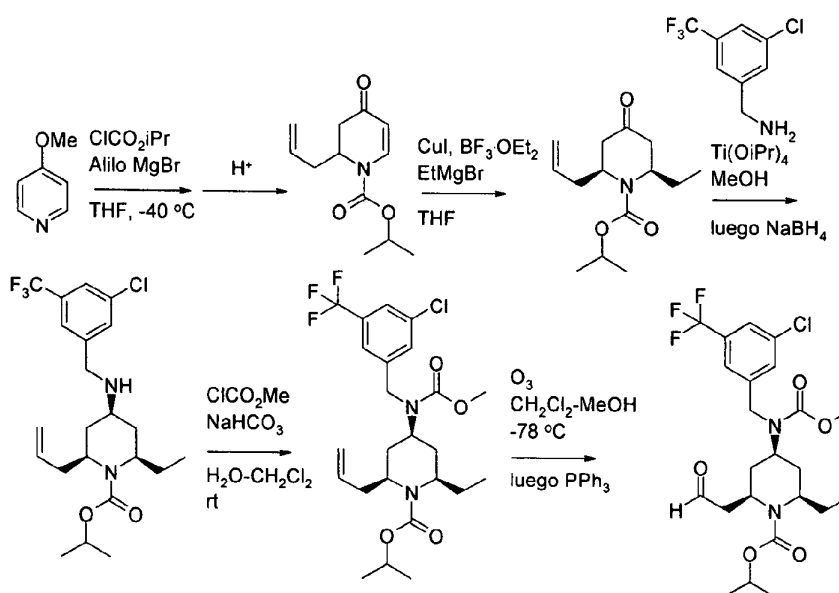
10 A una solución del tert-butil éster del ácido 2-alil-4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-amino)-6-etil-piperidin-1-carboxílico (1,1 g, 2,22 mmoles) en cloruro de metileno (5 mL), se le agrega  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (10 mL), seguido por cloroformato de metilo (0,190 mL, 2,44 mmoles), y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa de cloruro de metileno se extrae con un separador de fases, y el solvente se remueve al vacío para producir el tert-butil



éster del ácido 2-alil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico como un aceite incoloro (989 mg, rendimiento del 81 %). ESI-MS m/z: 553 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,65 min (condición A).

- 5 Una solución del tert-butil éster del ácido 2-alil-4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxi-carbonil-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (677 mg, 1,22 mmoles) en cloruro de metileno (8 mL) y metanol (2 mL) a -78°C, se la trata con gas de ozono (burbujeo) durante 5 min. Después de purgar la solución con oxígeno, se agrega trifetilfosfina (962 mg, 3,67 mmoles). La solución se deja calentar a temperatura ambiente, se concentra al vacío, y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el tert-butil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metoxi-carbonil-amino]-2-etil-6-(2-oxo-etil)-piperidin-1-carboxílico como un aceite incoloro (642 mg, rendimiento del 95 %). ESI-MS m/z: 499 [M-tBu+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,48 min (condición A).

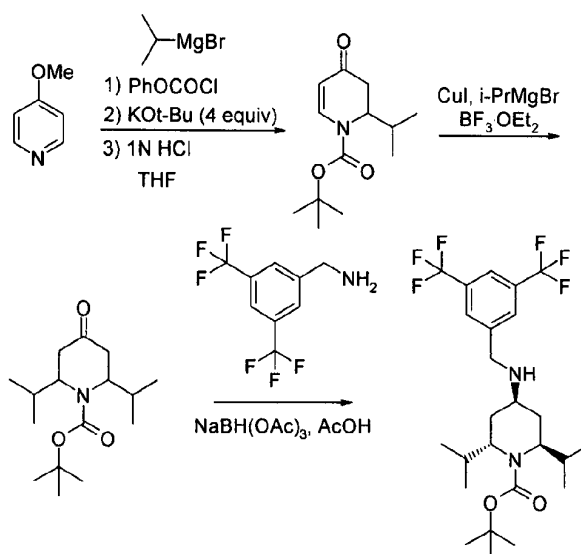
28) Síntesis del isopropil éster del ácido 4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-metoxicarbonil-amino]-2-etil-6-(2-oxo-etil)-piperidin-1-carboxílico (racémico).



- 15 A una solución del isopropil éster del ácido 2-alil-4-(3-cloro-5-trifluorometil-bencilamino)-6-etil-piperidin-1-carboxílico (0,846 mg, 1,89 mmoles) en cloruro de metileno (5 mL) se le agrega NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 mL), seguido por cloroformato de metilo (0,161 mL, 2,08 mmoles), y se agita a temperatura ambiente durante 15 min. La capa de cloruro de metileno se extrae con un separador de fases, y el solvente se remueve al vacío para producir un aceite incoloro (954 mg, cuantitativo). ESI-MS m/z: 505 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,47 min (condición A).

- 20 Una solución del isopropil éster del ácido 2-alil-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-metoxi-carbonil-amino]-2-etil-piperidin-1-carboxílico (954 mg, 1,89 mmoles) en cloruro de metileno (8 mL) y metanol (2 mL) a -78°C, se trata con gas de ozono (burbujeo) durante 7 min. Después de purgar la solución con oxígeno, se agrega trifetilfosfina (1,48 g, 5,57 mmoles). La solución se deja calentar a temperatura ambiente, se concentra al vacío y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir un aceite incoloro (834 mg, rendimiento del 87 %). ESI-MS m/z: 506 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,28 min (condición A).

- 25 29) Síntesis del tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2,6-trans-di-isopropil-piperidin-1-carboxílico (racémico)

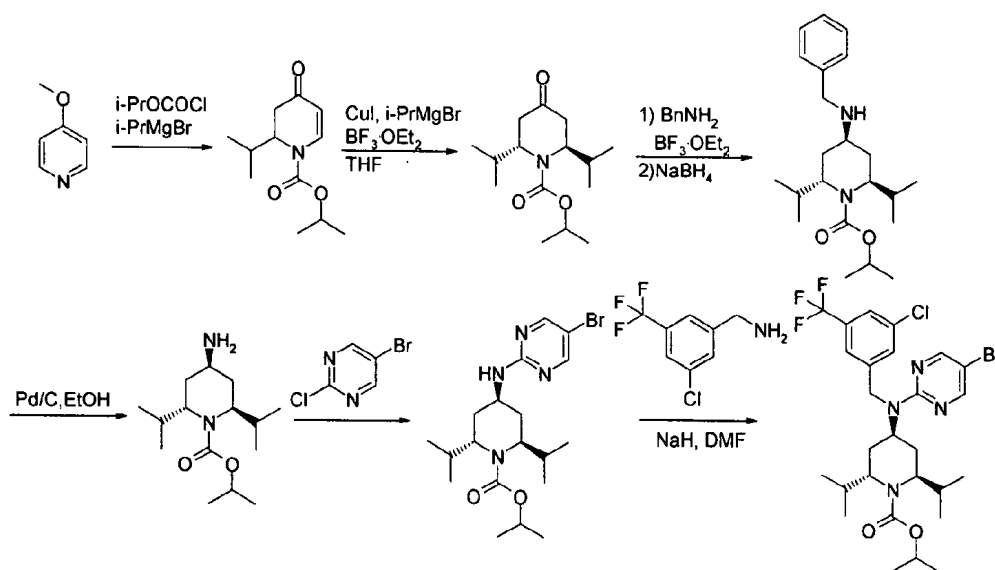


A una solución de 4-metoxipiridina (10 mmoles, 1,02 g) en THF (39 mL) a  $-40^{\circ}\text{C}$ , se le agrega lentamente una solución en THF de bromuro de isopropil-magnesio 0,76 M (11 mmoles, 14,5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 20 min a  $-40^{\circ}\text{C}$ , se agrega clorofornato de fenilo (10,5 mmoles, 1,33 mL) y da como resultado una suspensión ligeramente gris. El baño frío se remueve y, después de agitar durante 2 h, la mezcla se enfría a  $-40^{\circ}\text{C}$ , se agrega tBuOK (40 mmoles, 4,5 g) en una porción, lo cual produce una suspensión amarilla. Después de agitar durante 10 min a  $-40^{\circ}\text{C}$ , se remueve el baño frío, y la mezcla se deja agitando vigorosamente durante otras 4 h. La reacción se detiene con 31 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ . La capa orgánica combinada se lava una vez con NaOH 1 N acuoso y luego tres veces con HCl 1 N acuoso. Después de lavar con salmuera, la capa orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida para producir el tert-butil éster del ácido 2-isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (957 mg, 40 %), el cual se utiliza para el siguiente paso sin purificación adicional. ESI-MS m/z: 240  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,27 min (condición A).

A una suspensión de CuI (8 mmoles, 1,52 g) en THF (40 mL) se le agrega lentamente una solución en THF de bromuro de isopropil magnesio 0,76 M (8 mmoles, 10,5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Después de agitar durante 10 min, se agrega gota a gota  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (4,8 mmoles, 0,48 mL) a  $-70^{\circ}\text{C}$ , y la suspensión gris se agita vigorosamente durante 1 hora a la misma temperatura. A la suspensión se le agrega una solución en THF (5 mL) del tert-butil éster del ácido 2-isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (4 mmoles, 957 mg) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente durante la noche y se detiene con hielo,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir el tert-butil éster del ácido 2,6-trans-di-isopropil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (164 mg, 20 %); ESI-MS m/z: 228,04  $[\text{M}^t\text{Bu}+2]^+$ , Tiempo de retención: 2,44 min (condición A).

A una solución del tert-butil éster del ácido 2,6-trans-di-isopropil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (0,15 mmoles, 42 mg) y 3,5-bis-(trifluorometil)-bencil-amina (0,18 mmoles, 55 mg) en 1,2-dicloroetano (1 mL), se le agregan ácido acético (0,3 mmoles, 17  $\mu\text{M}$ ) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,3 mmoles, 64 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se deja agitando durante la noche y luego se diluye con  $\text{H}_2\text{O}$ , se basicifica con NaOH 1 N acuoso, y se neutraliza a un pH de 7 con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado. La mezcla se extrae con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la capa orgánica combinada se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante TLC preparativa (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir una mezcla racémica del tert-butil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2,6-trans-di-isopropil-piperidin-1-carboxílico (isómero 2,6-trans: 18 mg, 24 %); ESI-MS m/z: 551,01  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,33 min (condición A).

30) Síntesis del isopropil éster del ácido 4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2,6-trans-di-isopropil-piperidin-1-carboxílico (racémico).



5 A una solución de 4-metoxipiridina (70 mmoles, 7 mL) en THF (300 mL) a  $-40^{\circ}\text{C}$ , se le agrega lentamente una solución en THF de bromuro de isopropil magnesio 0,76 M (76 mmoles, 100 mL) por medio de una cánula bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 20 min a  $-50^{\circ}\text{C}$ , se agrega cloroformato de isopropilo (73 mmoles, 8,36 mL), y da como resultado una suspensión ligeramente gris. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, y después de agitar durante 2 h adicionales, la reacción se detiene con 90 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ . La capa orgánica combinada se lava tres veces con 50 mL de HCl 1 N acuoso. Después de lavar con salmuera, la capa orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida para producir el isopropil éster del ácido 2-isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (15 g, 95 %) el cual se utiliza para el siguiente paso sin purificación adicional. ESI-MS m/z: 226,04  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 1,84 min (condición A).

15 A una suspensión de CuI (70 mmoles, 13,3 g) en THF (250 mL) se le agrega lentamente una solución en THF de bromuro de isopropil magnesio 0,76 M (70 mmoles, 92 mL) bajo atmósfera de nitrógeno a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Después de agitar durante 10 min, se agrega gota a gota  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (42 mmoles, 4 mL) a  $-70^{\circ}\text{C}$ , y la suspensión gris se agita vigorosamente durante 1 hora a la misma temperatura. A la suspensión se le agrega una solución en THF (15 mL) del isopropil éster del ácido 2-isopropil-4-oxo-3,4-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (35 mmoles, 8,56 g) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente durante la noche con agitación vigorosa y se detiene con hielo,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, y se extrae con  $\text{EtOAc}$ . La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir el isopropil éster del ácido 2,6-trans-di-isopropil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (1,75 g, 19 %); ESI-MS m/z: 270,12  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,13 min (condición A).

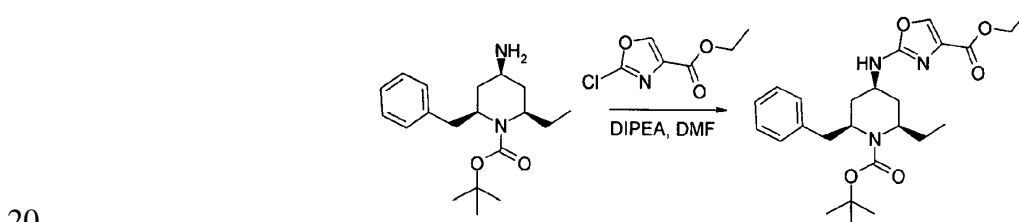
25 A una mezcla del isopropil éster del ácido 2,6-trans-di-isopropil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (6,5 mmoles, 1,75 g) en tolueno (85 mL), se le agrega bencilamina (9,75 mmoles, 1,07 mL) y etil eterato de trifluoruro de boro (0,065 mmoles, 8  $\mu\text{L}$ ) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se pone a reflujo durante 30 min a  $137^{\circ}\text{C}$ . Después de enfriar a temperatura ambiente, se remueve el tolueno bajo presión reducida, y la imina sin purificar se utiliza sin purificación adicional. A la imina sin purificar en 85 mL de MeOH se le agrega borohidruro de sodio (4,7 mmoles, 173 mg) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . Después de calentar a temperatura ambiente, se remueve el MeOH bajo presión reducida y se agrega  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado. La capa acuosa se extrae con diclorometano. La capa orgánica se lava con  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtra y se evapora. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir el isopropil éster del ácido 4-bencil-amino-2,6-trans-di-isopropil-piperidin-1-carboxílico (2,09 g, 89 %). ESI-MS m/z: 361,10  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 1,88 min (condición A).

35 A una mezcla del isopropil éster del ácido 4-bencilamino-2,6-trans-di-isopropil-piperidin-1-carboxílico (2,77 mmoles, 1 g) en etanol (80 mL), se le agrega Pd/C (100 mg) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . Luego el matraz se reemplaza con gas de hidrógeno (1 atmósfera) y la mezcla de reacción se agita durante 7 h a  $60^{\circ}\text{C}$ . Después de enfriar a temperatura ambiente, la filtración y evaporación produce el isopropil éster del ácido 4-amino-2,6-trans-di-isopropil-piperidin-1-carboxílico (0,75 g, 100 %) el cual se utiliza sin purificación adicional. ESI-MS m/z: 271,12  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 1,68 min (condición A).

5 A una mezcla del isopropil éster del ácido 4-amino-2,6-trans-di-isopropil-piperidin-1-carboxílico (2,6 mmoles, 716 mg) en DMF (8 mL), se le agrega 2-cloro-5-bromo-pirimidina (3,9 mmoles, 754 mg) y di-isopropil-etil-amina (5,2 mmoles, 0,91 mL) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agita durante 4 h a 120°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregan salmuera y H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con cloruro de amonio acuoso saturado y luego se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir el isopropil éster del ácido 4-(5-bromo-pirimidin-2-il-amino)-2,6-trans-di-isopropil-piperidin-1-carboxílico (0,66 g, 60 %). ESI-MS m/z: 426,99 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,45 min (condición A).

10 A una mezcla del isopropil éster del ácido 4-(5-bromo-pirimidin-2-il-amino)-2,6-trans-di-isopropil-piperidin-1-carboxílico (1,54 mmoles, 660 mg) en DMF, se le agrega hidruro de sodio (3,08 mmoles, 123 mg) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, y luego se remueve el baño de hielo. Después de agitar durante 20 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfría a 4°C y se agrega 3-cloro-5-trifluorometil-bromuro de bencilo (2,31 mmoles, 375 µL). Después de remover el baño de hielo, la mezcla de reacción se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Se agrega H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir el isopropil éster del ácido 4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2,6-trans-di-isopropil-piperidin-1-carboxílico (435 mg, 46%). ESI-MS m/z: 620,87 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,85 min (condición A).

31) Síntesis del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-(4-etoxi-carbonil-oxazol-2-il-amino)-6-etil-piperidin-1-carboxílico

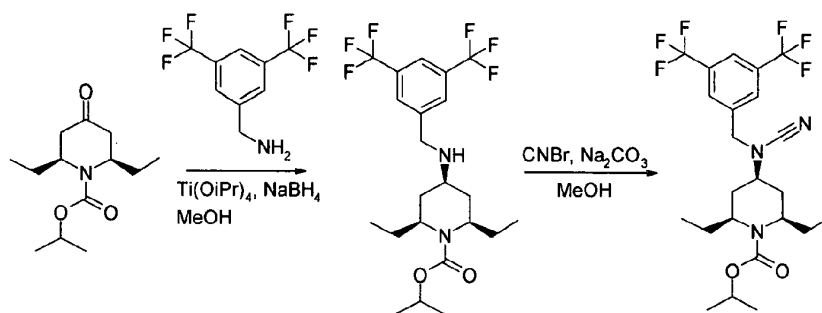


25 Una solución del tert-butil éster del ácido 4-amino-2-bencil-6-etil-piperidin-1-carboxílico (1 mmol, 318 mg), 2-cloro-oxazol-4-carboxílico (3 mmoles, 527 mg) y N,N-di-isopropil-etil-amina (2 mmoles, 348 µL) en DMF (4 mL) se deja calentar a 110°C y se agita durante 24 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y luego se agrega agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-(4-etoxi-carbonil-oxazol-2-il-amino)-6-etil-piperidin-1-carboxílico (288 mg, 63 %); ESI-MS m/z: 458 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,46 min (condición A).

El siguiente material se prepara siguiendo el procedimiento anterior.

Nombre	Estructura
Isopropil éster del ácido 4-(4-etoxicarbonil-oxazol-2-il-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico	

30 32) Síntesis del isopropil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-ciano-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico

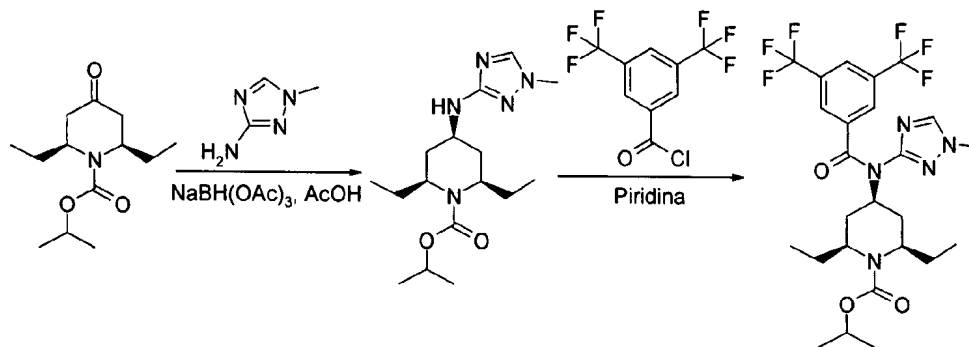


5 Una solución del isopropil éster del ácido 2,6-dietil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (10 mmoles, 2,41 g), 3,5-bis-(trifluorometil)-bencilamina (15 mmoles, 3,65 g), e isopropóxido de titanio (12 mmoles, 3,55 mL) en 20 mL de metanol se agita a temperatura ambiente durante 17 h. A la mezcla se le agrega  $\text{NaBH}_4$  (15 mmoles, 570 mg) en porciones a  $0^\circ\text{C}$ , y se agita durante 3 h. La reacción se detiene mediante la adición de agua y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtra y se lava con acetato de etilo. La solución se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (3,02 g, 64 %).

10 A una mezcla del isopropil éster del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (0,6 mmoles, 280 mg) y carbonato de sodio (1,2 mmoles, 127 mg) en metanol, se le agrega bromuro de cianógeno (0,9 mmoles, 95 mg) a temperatura ambiente, y se agita durante 3 h. La mezcla se filtra y la solución resultante se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-ciano-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (265 mg, 90 %); ESI-MS m/z: 494  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,52 min (condición A).

15 A).

33) Síntesis del isopropil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-(1-metil-1H-[1,2,4]-triazol-3-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico



20 A una solución del isopropil éster del ácido 2,6-dietil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (1 mmol, 240 mg), 1-metil-1H-[1,2,4]-triazol-3-il-amina (2 mmoles, 200 mg), y ácido acético (2 mmoles, 114  $\mu\text{L}$ ) en dicloroetano (2 mL), se le agrega triacetoxiborohidruro de sodio (2 mmoles, 424 mg) a temperatura ambiente, y se agita durante 15 h. La reacción se detiene mediante la adición de carbonato ácido de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrae con diclorometano y la capa orgánica combinada se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: DCM / MeOH) para producir el isopropil éster del ácido 2,6-dietil-4-(1-metil-1H-[1,2,4]-triazol-3-il-amino)-piperidin-1-carboxílico (168 mg, 52 %); ESI-MS m/z: 324  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,06 min (condición A).

25

A una solución del isopropil éster del ácido 2,6-dietil-4-(1-metil-1H-[1,2,4]-triazol-3-il-amino)-piperidin-1-carboxílico (0,28 mmoles, 90 mg) en piridina (1 mL) se le agrega cloruro de 3,5-bis-trifluorometil-benzoilo (0,42 mmoles, 77  $\mu\text{L}$ ) a  $0^\circ\text{C}$ , y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla se le agrega cloruro de 3,5-bis-trifluorometil-benzoilo (0,42 mmoles, 77  $\mu\text{L}$ ) a  $0^\circ\text{C}$  y se agita durante 17 h a temperatura ambiente. A la mezcla se le agrega  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, y luego se extrae con DCM. La solución orgánica combinada se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-(1-metil-1H-[1,2,4]-triazol-3-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (160 mg, cuantitativo); ESI-MS m/z: 564  $[\text{M}+1]^+$ , Tiempo de retención: 2,48 min (condición A).

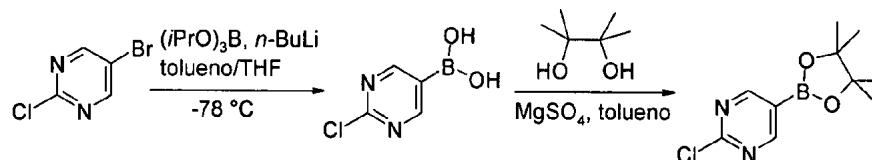
30

35

El siguiente material se prepara siguiendo el procedimiento anterior.

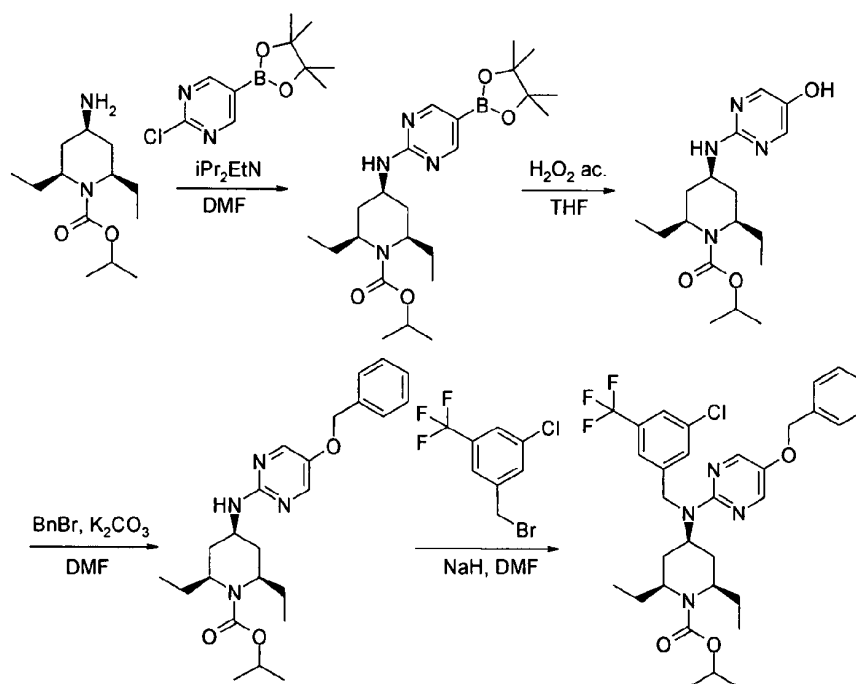
Nombre	Estructura	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)
Isopropil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico		565	2,59 (condición A)
Isopropil éster del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-benzoil)-(5-metil-isoxazol-3-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico		564	2,59 (condición A)

#### 34) Síntesis de 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-pirimidina



- 5 A una solución de 5-bromo-2-cloro-pirimidina (10 mmoles, 1,93 g) y borato de tri-isopropilo (12 mmoles, 2,8 mL) en tolueno (16 mL) y THF (4 mL), se le agrega gota a gota n-butil litio en hexano (1,58 M, 12 mmoles, 7,6 mL) a -78°C durante 45 min, y se agita a -78°C durante 1 hora. La mezcla se calienta a -20°C, luego se agrega cloruro de hidrógeno acuoso (1 M, 20 mL). La mezcla se calienta a temperatura ambiente. El precipitado se recolecta y se lava con hexano para producir un polvo incoloro (808 mg, 51 %). Una mezcla del polvo (3,63 mmoles, 575 mg), pinacol (3,81 mmoles, 450 mg), y MgSO<sub>4</sub> (18,15 mmoles, 2,2 g) en tolueno (10 mL), se agita a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se filtra y la solución se concentra bajo presión reducida. El sólido resultante se lava con agua para producir la 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-pirimidina (875 mg, cuantitativo); ESI-MS m/z: 159 [M+1-pinacol]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 1,75 min (condición A).

- 15 35) Síntesis del isopropil éster del ácido 4-[(5-benciloxi-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico



5 Una solución del isopropil éster del ácido 4-amino-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (3,3 mmoles, 800 mg), 2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-pirimidina (3,74 mmoles, 900 mg), y N,N-di-isopropil-etil-amina (6,6 mmoles, 1,15 mL) en DMF (10 mL), se deja calentar a 120°C y se agita durante 3 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y luego se agrega agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida.

10 El residuo obtenido se disuelve en THF (12 mL) y se agrega H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuoso (35 %, 3,8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfría hasta 0°C y se detiene con tiosulfato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 2,6-dietil-4-(5-hidroxi-pirimidin-2-il-amino)-piperidin-1-carboxílico (580 mg, 53 %); ESI-MS m/z: 337 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 3,94 min (condición B).

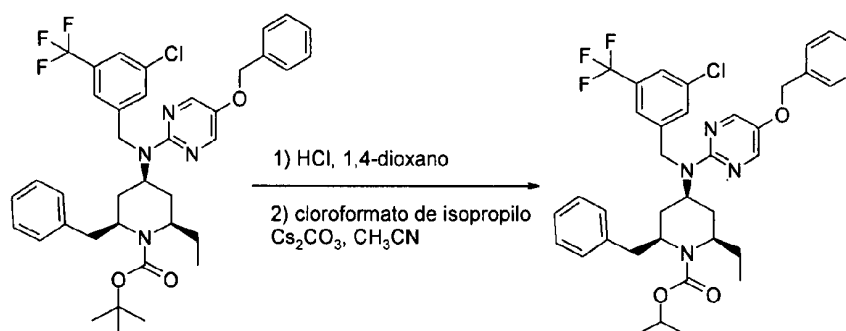
15 A una mezcla del isopropil éster del ácido 2,6-dietil-4-(5-hidroxi-pirimidin-2-il-amino)-piperidin-1-carboxílico (1,72 mmoles, 580 mg) y carbonato de potasio (3,44 mmoles, 475 mg) en DMF (6 mL) se le agrega bencilamina (1,89 mmoles, 225 µL) a temperatura ambiente, y se agita durante 13 h. A la mezcla se le agrega agua, y luego se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se lava con n-hexano para producir el isopropil éster del ácido 4-(5-benciloxi-pirimidin-2-il-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (635 mg, 87 %); ESI-MS m/z: 427 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,33 min (condición A).

25 A una solución del isopropil éster del ácido 4-(5-benciloxi-pirimidin-2-il-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (1,49 mmoles, 635 mg) en DMF (15 mL), se le agrega hidruro de sodio (suspensión en aceite al 60 %, 3 mmoles, 120 mg) a 0°C, y se agita a temperatura ambiente durante 20 min. A la mezcla se le agrega 1-bromo-metil-3-cloro-5-trifluorometil-benceno (2,25 mmoles, 370 µL) a 0°C, y se agita a temperatura ambiente durante 5 h. A la mezcla se le agrega agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 4-[(5-benciloxi-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (705 mg, 76 %); ESI-MS m/z: 619 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,78 min (condición A).

30 El siguiente material se prepara siguiendo el procedimiento anterior.

Nombre	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material de partida
Tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(5-benciloxi pirimidin-2-il)-(3,5-bistrifluoro metilbencil)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico		729	6,00 (condición B)	 1-bromometil-3,5-bistrifluorometil-benceno  en vez de 1-bromometil-3-cloro-5-trifluoro metilbenceno
Tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(5-benciloxi pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluoro metil-bencil)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico		695	6,06 (condición B)	

36) Síntesis del isopropil éster del ácido 2-bencil-4-[(5-benciloxi-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluoro-metil-bencil)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico



5

A una solución del tert-butil éster del ácido 2-bencil-4-[(5-benciloxi-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (0,974 mmoles, 677 mg) en 1,4-dioxano (5 mL), se le agrega una solución de cloruro de hidrógeno (4 N, solución en 1,4-dioxano, 5 mL) a 0°C, y se agita durante 1 hora. La mezcla se concentra bajo presión reducida. Al residuo se le agrega una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 N) y se extrae con diclorometano. La capa orgánica combinada se concentra bajo presión reducida. A una mezcla del residuo obtenido y carbonato de cesio (9,74 mmoles, 3,2 g) en acetonitrilo (5 mL), se le agrega cloroformato de isopropilo (9,74 mmoles, 1,12 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 60°C y se agita durante 3 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y luego se agrega agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 2-

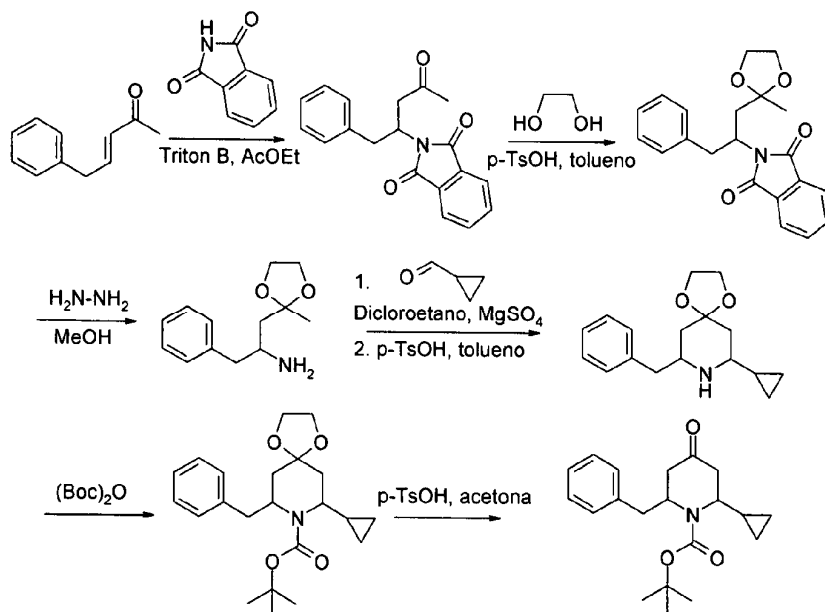
10

15



bencil-4-[(5-benciloxi-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-6-etil-piperidin-1-carboxílico (540 mg, 81 %); ESI-MS m/z: 681 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 5,94 min (condición B).

37) Síntesis del tert-butil éster del ácido 2-etil-6-(hidroxi-fenil-metil)-4-oxo-piperidin-1-carboxílico



- 5 A una solución agitada de 5-fenil-3-penten-2-ona (4,8 g, 30 mmoles) en acetato de etilo (50 mL) se le agrega ftalimida (4,4 g, 30 mmoles) y una solución al 40 % de Triton® B en metanol (2 mL). La solución resultante se calienta a reflujo hasta la desaparición completa de la ftalimida. La mezcla entonces se deja enfriar a temperatura ambiente. La evaporación del solvente seguida por recristalización a partir de etanol proporciona la 2-(1-bencil-3-oxo-butyl)-isoindol-1,3-diona (4,0 g, 43 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z: 308,01 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 3,59 min (condición B).

- 10 En un matraz de fondo redondo, adaptado con un aparato Dean-Stark, se agrega una solución de 2-(1-bencil-3-oxo-butyl)-isoindol-1,3-diona (4,0 g, 13,0 mmoles) en tolueno (50 mL), etilenglicol recién destilado (0,87 mL, 15,6 mmoles), y p-TsOH (495 mg, 2,6 mmoles). La mezcla se somete a reflujo durante 5 h, y luego se enfría a temperatura ambiente y se trata con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Las dos capas se separan, y la fase acuosa se extrae varias veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución de salmuera y luego se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación del solvente, el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: hexano / acetato de etilo, 5/1), y se proporciona la 2-[1-bencil-2-(2-metil-[1,3]-dioxolan-2-il)-etil]-isoindol-1,3-diona (4,3 g) como un aceite color marrón pálido. Rf: 0,68 (hexano / acetato de etilo, 5/1).

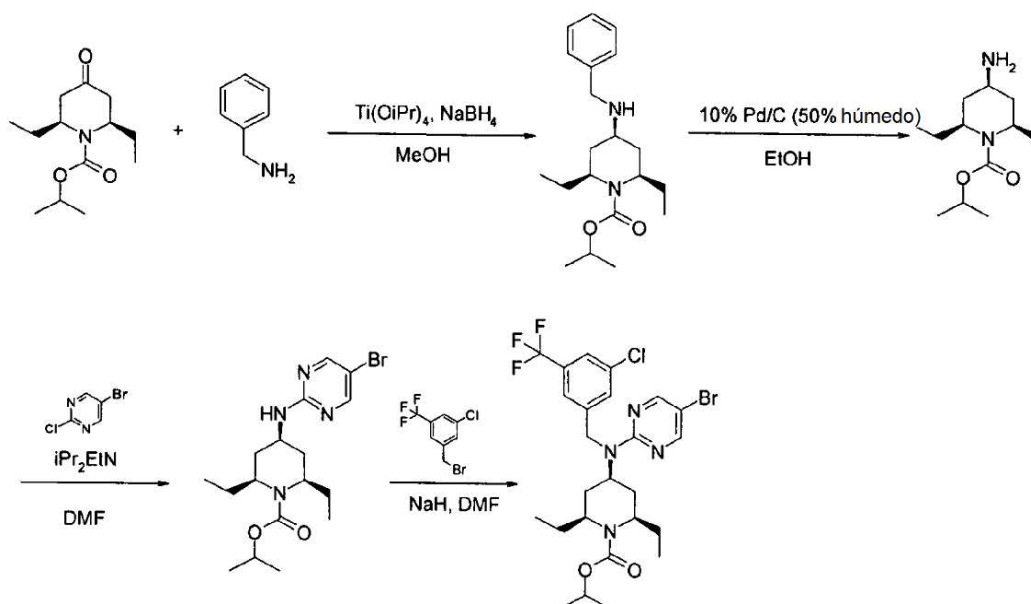
- 20 A una solución de la 2-[1-bencil-2-(2-metil-[1,3]-dioxolan-2-il)-etil]-isoindol-1,3-diona (4,3 g, 13 mmoles) en metanol (14 mL), se le agrega hidracina monohidratada al 98 % (14 mL, 260 mmoles). La mezcla se somete a reflujo durante 7 h. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agrega una solución de KOH 5 M (20 mL). La capa acuosa se extrae tres veces con diclorometano (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución saturada de salmuera y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación del solvente bajo presión reducida, se obtiene la 1-bencil-2-(2-metil-[1,3]-dioxolan-2-il)-etil-amina ( 2,2 g, 77 %) como un aceite de color amarillo, y se utiliza sin purificación adicional. ESI-MS m/z: 222 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,27 min (condición B).

- 30 A una solución agitada de ciclopropano carboxaldehído (84 mg, 1,2 mmoles) en dicloroetano (2 mL), se le agrega MgSO<sub>4</sub> (1 g) seguido por una solución de 1-bencil-2-(2-metil-[1,3]-dioxolan-2-il)-etil-amina (221 mg, 1,0 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL). La solución resultante se calienta a reflujo hasta la desaparición completa de la amina (3 - 4 h), luego se enfría a temperatura ambiente, y se transfiere por medio de una cánula a una solución de p-TsOH seco (380 mg, 2,0 mmoles) en tolueno (3 mL). La mezcla resultante se calienta a 70°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se agrega NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (15 mL), y la mezcla se extrae con acetato de etilo (20 mL). Los extractos combinados se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporan bajo presión reducida. Se obtiene el 7-bencil-9-ciclopropil-1,4-dioxo-8-aza-espiro-[4.5]-decano (112 mg) como un aceite color marrón, y se utiliza sin purificación adicional. ESI-MS m/z: 274,11 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,65 min (condición B).

Una mezcla del 7-bencil-9-ciclopropil-1,4-dioxo-8-aza-espiro-[4.5]-decano (100 mg, 0,37 mmoles) y Boc anhídrido (1g, 4,6 mmol) se agita a 70°C durante 9 h y se enfría a temperatura ambiente. A la mezcla se le agrega agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene el tert-butil éster del ácido 7-bencil-9-ciclopropil-1,4-dioxo-8-aza-espiro-[4.5]-decano-8- carboxílico como un aceite color marrón, y se utiliza sin purificación adicional. ESI-MS m/z: 374,02 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 5,02 min (condición B).

Una mezcla del tert-butil éster del ácido 7-bencil-9-ciclopropil-1,4-dioxo-8-aza-espiro-[4.5]-decano-8-carboxílico (0,25 mmoles, 95,1 mg) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,25 mL, 43 mg) en acetona (9 mL) a 50°C, se agita durante 14 h, y luego se agrega NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y la capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: n-hexano / acetato de etilo) para producir el tert-butil éster del ácido 2-etil-6-(hidroxifenil-metil)-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (36 mg, 43 %). Rf: 0,68 (hexano / acetato de etilo, 5/1).

38) Síntesis del isopropil éster del ácido 4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico



Una mezcla del isopropil éster del ácido 2,6-dietil-4-oxo-piperidin-1-carboxílico (41,5 mmoles, 10 g), bencilamina (62,3 mmoles, 6,8 mL), e isopropóxido de titanio (50 mmoles, 15 mL) en 100 mL de metanol, se agita a temperatura ambiente durante 17 h. A la mezcla se le agrega NaBH<sub>4</sub> (62,3 mmoles, 2,35 g) en porciones a 0°C, y se agita durante 3,5 h. La reacción se detiene mediante la adición de agua y se agita a temperatura ambiente durante 1,5 h. La suspensión se filtra y se lava con acetato de etilo. El filtrado se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 4-bencil-amino-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (8,94 g, 65 %)

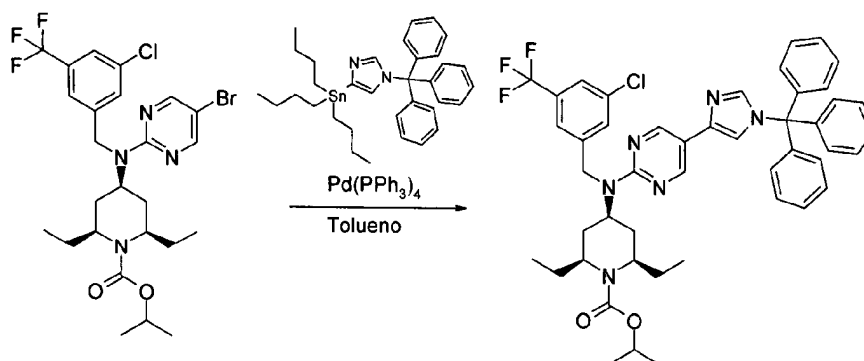
A una solución del isopropil éster del ácido 4-bencil-amino-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (27 mmoles, 8,94 g) en etanol (90 mL) se le agrega Pd/C al 10 % (50 % húmedo). La mezcla se agita a 40°C bajo una atmósfera de hidrógeno durante 5 h. La suspensión se filtra y el filtrado se concentra bajo presión reducida para producir el isopropil éster del ácido 4-amino-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (6,34 g, 97 %)

Una solución del isopropil éster del ácido 4-amino-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (26,2 mmoles, 6,34 g), 5-bromo-2-cloro-pirimidina (31,4 mmoles, 6,1 g), y N,N-di-isopropil-etil-amina (31,4 mmoles, 5,5 mL) en DMF (80 mL) se deja calentar a 120°C y se agita durante 3,5 h. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y luego se agrega agua. La mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 4-(5-bromo-pirimidin-2-il-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (6,2 g, 59 %); ESI-MS m/z: 399 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 2,79 min (condición A).

- 5 A una solución del isopropil éster del ácido 4-(5-bromo-pirimidin-2-il-amino)-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (14,85 mmoles, 5,93 g) en DMF (75 mL), se le agrega hidruro de sodio (suspensión en aceite al 60 %, 30 mmoles, 1,2 g) a 0°C, y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se le agrega 1-bromo-metil-3-cloro-5-trifluorometil-benceno (22,3 mmoles, 3,6 mL) a 0°C, y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla se le agrega agua y se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano / EtOAc) para producir el isopropil éster del ácido 4-[(3,5-bromo-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluoro-metil-bencil)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (7,2 g, 82 %); ESI-MS m/z: 591 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 5,93 min (condición B).
- 10 El siguiente material se prepara siguiendo el procedimiento anterior.

Nombre	Producto	ESI-MS m/z [M+1] <sup>+</sup>	Tiempo de retención (min)	Material de partida
Isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[(3,5-bistrifluorometilbencil)-(5-bromopirimidin-2-il)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico		624, 626	2,59 (condición A)	 1-bromometil-3,5-bistrifluorometil benceno en vez de 1-bromometil-3-cloro-5-trifluorometil-benceno
Isopropil éster del ácido (2R,4R,6S)-4-[(5-bromo pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometilbencil)-amino]-2,6-dimetil-piperidin-1-carboxílico		563	2,70 (condición A)	
Isopropil éster del ácido (2R,6R)-4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometilbencil)-amino]-2,6-dimetil piperidin-1-carboxílico		564	2,77 (condición A)	

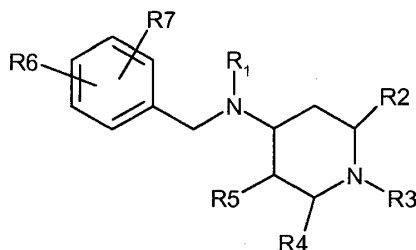
39) Síntesis del isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[5-(1-trifil-1H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico



- Una mezcla del isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-[(5-bromo-pirimidin-2-il)-(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-amino]-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (118 mg, 0,20 mmoles), 1-tritil-4-tributilestananil-1H-imidazol (144 mg, 0,24 mmoles), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (23 mg, 0,02 mmoles) en tolueno (3 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se agita durante 4,5 h a 130°C. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, y se detiene con una solución saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae con acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano - acetato de etilo) para producir el isopropil éster del ácido (2S,4R,6R)-4-[(3-cloro-5-trifluorometil-bencil)-5-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)-pirimidin-2-il]-amino}-2,6-dietil-piperidin-1-carboxílico (170 mg); ESI-MS m/z: 821 [M+1]<sup>+</sup>, Tiempo de retención: 5,02 min (condición B).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

5 en donde R1 es cicloalquilo, heterociclilo, arilo, alquilo-O-C(O)-, alcanoilo, o alquilo, en donde cada cicloalquilo, heterociclilo o arilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, arilo, haloalquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxilo, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, alqueniloxi, alquil-O-C(O)-, alcanoilo, carbamoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub>-, amino, mono o di-sustituido (alquil, cicloalquil, aril, y / o aril-alquil-)amino, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-, o heterociclilo, y en donde cada alcanoilo, alquil-O-C(O)-, alquilo, alcoxi, o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de  
10 hidroxilo, alquilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, alqueniloxi, alquil-O-C(O)-, alcanoilo, carbamoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub>-, amino, (alquil, cicloalquil, aril, y / o aril-alquil-)amino mono o di-sustituido, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-, o heterociclilo;

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

15 R3 es R8-O-C(O)-, (R8)(R9)N-C(O)-, R8-C(O)-, R8-S(O)<sub>2</sub>-, alquilo, cicloalquilo, o aril-alquil-, en donde cada alquilo, cicloalquilo o aril-alquilo- está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, alqueniloxi, alquil-O-C(O)-, alcanoilo, carbamimidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub>-, amino, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-, heterociclilo,

20 en donde R8 y R9 son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aril-alquil-, o cicloalquil-alquil-, en donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, aril-alquil- o cicloalquil-alquil- está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionado a partir de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, alqueniloxi, alquil-O-C(O)-, alcanoilo, carbamimidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub>-, amino, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-, heterociclilo;

25 R4 o R5 son independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, cicloalquil-alquil-, o heteroaril-alquil-, en donde cada alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquil-, cicloalquil-alquil-, o heteroaril-alquil- está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionado a partir de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi, alqueniloxi, alquil-O-C(O)-, alcanoilo, carbamimidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub>-, amino, (alquil, cicloalquil, aril, y / o aril-alquil-)amino mono o di-sustituido, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-, heterociclilo, con la condición de que R4 y R5 no puedan ser hidrógeno  
30 simultáneamente;

R6 y R7 son independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, dialquilamino, o alcoxi, haloalcoxi; o

35 R6 es arilo, heteroarilo, o alquil-S(O)<sub>2</sub>-, en donde cada arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, hidroxilo, halógeno, nitro, carboxi, tiol, ciano, HSO<sub>3</sub><sup>-</sup>, cicloalquilo, alquenilo, alcoxi, cicloalcoxi, alqueniloxi, alquil-O-C(O)-, alcanoilo, carbamimidoilo, alquil-S-, alquil-SO-, alquil-SO<sub>2</sub>-, amino, H<sub>2</sub>N-SO<sub>2</sub>-, heterociclilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o un isómero óptico de los mismos; o una mezcla de isómeros ópticos, con la condición de que cuando R2 y R5 sean independientemente alquilo y R4 sea hidrógeno, R6 o R7 no pueden ser hidrógeno o alcoxi.

40 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R1 es alquilo-O-C(O)-, o heteroarilo que está opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi, heterociclilo no aromático, alquilo o dialquilamino, en donde cada uno de heteroarilo, alcoxi, alquilo, y heterociclilo no aromático está además opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados a partir

de alquilo, hidroxilo, alquil-O-C(O)-, carboxi, alquil-SO<sub>2</sub>-, alcoxi, dialquilamino, o heterociclilo no aromático, o alcanilo;

R2 es alquilo;

5 R3 es R8-C(O)-, o R8-O-C(O)-, en donde R8 es alquilo, heterociclilo no aromático o cicloalquilo, cada uno de alquilo, heterociclilo no aromático o cicloalquilo está opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alcanilo, alquil-C(O)-O-, o hidroxilo;

R4 es aril-alquil-, alquilo, o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alquilo, halógeno, o hidroxilo;

R5 es hidrógeno o alquilo;

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

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

15 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R1 es alquilo (C1 - C4)-O-C(O)-, o heteroarilo de 5 a 7 miembros, alcoxi (C1 - C4), heterociclilo no aromático de 5 a 7 miembros, alquilo (C1 - C4), o dialquilamino (C1 - C4), en donde alquilo (C1 - C4) está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos hidroxilo, heterociclilo no aromático de 5 a 7 miembros está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos alcanilo, y en donde cada uno de heteroarilo de 5 a 7 miembros y alcoxi (C1 - C4) está además opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alquilo (C1 - C4), hidroxilo, alquil (C1 - C4)-O-C(O)-, alquilo (C1 - C4)-SO<sub>2</sub>-, alcoxi (C1 - C4), dialquilamino (C1 - C4), o heterociclilo no aromático de 5 a 7 miembros;

20 R2 es alquilo (C1 - C4);

R3 es R8-C(O)-, o R8-O-C(O)-, en donde R8 es alquilo (C1 - C4), heterociclilo no aromático de 5 a 7 miembros o cicloalquilo (C5 - C7), cada uno de alquilo (C1 - C4), heterociclilo no aromático de 5 a 7 miembros y cicloalquilo (C5 - C7) está opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alcanilo (C1 - C4), alquil (C1 - C4)-C(O)-O-, o hidroxilo;

25 R4 es aril (C5 - C9)-alquil (C1 - C4)-, alquilo (C1 - C4), o heteroarilo de 5 a 7 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados a partir de alquilo (C1 - C4), halógeno, o hidroxilo;

R5 es hidrógeno o alquilo (C1 - C4);

R6 y R7 son independientemente haloalquilo (C1 - C4), halógeno o alcoxi (C1 - C4); o

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

4. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso en la inhibición de la actividad de CETP en un sujeto.

35 5. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediada por CETP o sensible a la inhibición de CETP.

40 6. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona a partir de hiperlipidemia, arterioesclerosis, aterosclerosis, vasculopatía periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, vasculopatía coronaria, angina, isquemia, isquemia cardiaca, trombosis, infarto cardiaco tal como infarto de miocardio, embolia, vasculopatía periférica, lesión por reperfusión, restenosis por angioplastia, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones vasculares diabéticas, obesidad, o endotoxemia.

45 7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y uno o más agentes terapéuticamente activos seleccionados a partir del grupo que consiste de un:

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

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

(iii) inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

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

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

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

10 (vii) inhibidor dual de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

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

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

(x) diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 (xi) mimético de ApoA-I; y

(xii) inhibidor de DGAT.

9. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para uso como un medicamento.

20 10. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediado por CETP o sensible a la inhibición de CETP.

25 11. Uso de la reivindicación 10, en donde el trastorno o la enfermedad se selecciona a partir de hiperlipidemia, arterioesclerosis, aterosclerosis, vasculopatía periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, vasculopatía coronaria, angina, isquemia, isquemia cardiaca, trombosis, infarto cardiaco tal como infarto de miocardio, embolia, vasculopatía periférica, lesión por reperfusión, restenosis por angioplastia, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones vasculares diabéticas, obesidad, o endotoxemia.