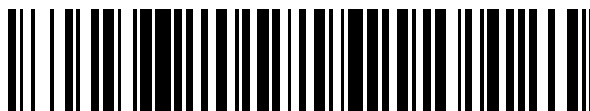


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 226**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01) A61P 27/02	(2006.01)
A61P 3/00	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01) C07D 413/14	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01)	
A61P 3/10	(2006.01)	
A61P 9/00	(2006.01)	
A61P 9/10	(2006.01)	
A61P 9/12	(2006.01)	
A61P 13/12	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2010 E 10820125 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 2484675**

54 Título: **Nuevo derivado fenilpiridina y agente médico que comprende el mismo**

30 Prioridad:

29.09.2009 JP 2009223887

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

21.01.2015

73 Titular/es:

**KOWA COMPANY, LTD. (100.0%)
6-29, Nishiki 3-chome Naka-ku
Nagoya-shi, Aichi-ken 460-8625, JP**

72 Inventor/es:

**MIURA, TORU;
SATO, SEIICHI;
YAMADA, HAJIME;
TAGASHIRA, JUNYA;
SEKIMOTO, RYOHEI;
ISHIDA, RIE;
AOKI, HITOMI y
OHGIYA, TADAAKI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 527 226 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).

DESCRIPCION

Nuevo derivado fenilpiridina y agente médico que comprende el mismo

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un nuevo derivado fenilpiridina que tiene tanto actividad antagonística de la angiotensina II como actividad de activación del PPAR γ , y un agente farmacéutico que contiene el mismo.

Técnica antecedente

10 En años recientes, los trastornos tipo diabetes, hipertensión, dislipidemia y obesidad, los cuales pueden ser un factor de riesgo para trastornos arterioescleróticos, se han incrementado rápidamente debido a los cambios en el estilo de vida con las mejoras en los estándares de vida, es decir, dieta tipo alta en calorías y alta en colesterol, obesidad, falta de ejercicio, envejecimiento, y similares. Es sabido que, aunque siendo un factor de riesgo independiente entre sí, el solapamiento de los trastornos puede causar una aparición de trastornos arterioescleróticos con una mayor frecuencia o agravamiento de los trastornos. Por ello, con el sobreentendido de un estado que tiene una pluralidad de factores de riesgo para los trastornos arterioescleróticos como síndrome metabólico, se ha hecho lo posible para descubrir la causa del síndrome y para desarrollar un procedimiento terapéutico para el mismo.

15 La angiotensina II (en adelante, en la presente invención puede igualmente abreviarse como AII) es un péptido que se ha encontrado que es una sustancia presora intrínseca producida por el sistema renina-angiotensina (es decir, sistema RA). Se estima que la inhibición farmacológica de la actividad de la angiotensina II puede conducir al tratamiento o prevención de trastornos circulatorios de tipo hipertensión. De acuerdo con ello, un inhibidor para la enzima que convierte la angiotensina (ACE) que inhiba la enzima que promueve la conversión de la angiotensina I (AI) en
20 angiotensina II, ha sido clínicamente usada como un agente inhibidor para el sistema RA. Además, se ha desarrollado un bloqueador del receptor de la AII (Bloqueador del Receptor de Angiotensina: ARB), administrable oralmente, y el losartan, candesartan, telmisartan, valsartan, olmesartan, e ibesartan, y similares han sido ya usados clínicamente como un agente hipotensivo. Se ha reportado por muchos estudios clínicos o básicos que, poseyendo no solamente una actividad hipotensiva sino además otras diversas actividades que incluyen una actividad anti-inflamatoria, una
25 actividad que mejora la función endotelial, una actividad inhibidora de la remodelación cardiovascular, una actividad inhibidora del estrés por oxidación, una actividad inhibidora del factor de proliferación, y actividad que mejora la resistencia a la insulina, y similares, el ARB es útil para trastornos cardiovasculares, enfermedades renales, y arterioesclerosis, y similares (Documentos No de Patentes 1 y 2). Muy recientemente, se ha reportado igualmente que el ARB tiene particularmente una actividad protectora del riñón que no depende de una actividad hipotensiva (Documento No de Patente 3).

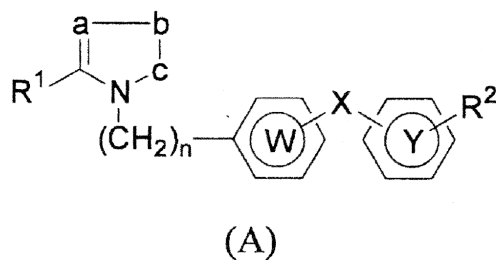
Entretanto, se han identificado tres isoformas, es decir, α , γ , y δ , como receptores activados por proliferadores peroxisoma (PPARs) que pertenecen a una superfamilia de receptores nucleares. Entre ellos, el PPAR γ es una isoforma que está lo más abundantemente expresada en un tejido adiposo y que juega un papel importante en la diferenciación de adipocitos o en el metabolismo de glicolípidos. Actualmente, los derivados tiazolidinodiona (es decir, TZD) tipo pioglitazona o rosiglitazona, se usan clínicamente como un agente terapéutico para la diabetes que tiene actividad de activación del PPAR γ , y son conocidos por tener una actividad de mejora de resistencia a la insulina, tolerancia a la glucosa, y metabolismo de lípidos, y similares. Además, recientemente se ha informado que, basado en la activación del PPAR γ , los TZD muestran diversas actividades que incluyen una actividad hipotensiva, una actividad anti-inflamatoria, una actividad que mejora la función endotelial, una actividad que inhibe el factor de proliferación, y
40 una actividad que interfiere el sistema RA, y similares. Igualmente, se ha informado que, de acuerdo con dichas múltiples actividades, los TZD muestran una actividad protectora del riñón, particularmente en la neuropatía diabética, independiente del control de azúcar en sangre Documentos No de Patente 4, 5, 6, 7, y 8). Entretanto, existe igualmente un asunto referente a los efectos adversos del TZD causados por la activación del PPAR γ del tipo de acumulación de fluidos, ganancia de peso corporal, edema periférico, y edema pulmonar (Documentos No de Patente 9 y 10).

Recientemente, se ha informado que el telmisartan tiene una actividad de activación del PPAR γ (Documento No de Patente 11). Igualmente, se ha informado que el ibesartan tiene la misma actividad (Documento No de Patente 12). Estos compuestos tienen tanto una actividad de inhibición del sistema RA como una actividad de activación del PPAR γ , y, por ello, es de esperar que sean usados como un agente integrado para la prevención y/o el tratamiento de trastornos circulatorios (por ejemplo, hipertensión, enfermedades del corazón, angina de pecho, trastornos cerebrovasculares, trastornos circulatorios cerebrales, trastornos circulatorios periféricos isquémicos, y enfermedades renales, y similares) o trastornos relacionados con la diabetes (por ejemplo, diabetes de Tipo II, complicaciones diabéticas, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperinsulinemia, y similares), sin por ello aumentar el riesgo de acumulación de fluido corporal, ganancia de peso corporal, edema periférico, edema pulmonar, o fallo cardíaco congestivo, los cuales están relacionados con el uso de las TZD (Documento de Patente 1). Entre ellos, para la nefropatía diabética, se espera un efecto profiláctico y/o terapéutico sinérgico a partir de la múltiple actividad de protección del riñón basado en las actividades de inhibición del sistema RA y de la activación del PPAR γ .

Como compuestos que tienen dichas actividades, se ha informado de los derivados de pirimidina y triazina (Documento de Patente 1), los derivados de imidazopiridina (Documento de Patente 2), los derivados de indol (Documento de Patente 3), los derivados de imidazol (Documento de Patente 4), y los derivados de anillos condensados (Documento de Patente 5). Sin embargo, el derivado de fenilpiridina de la presente invención no ha sido ni descrito ni sugerido.

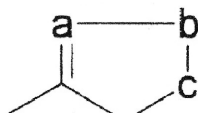
Entretanto, el Documento de Patente 6 divulga compuestos representados por la fórmula siguiente (A):

[Fórmula química 1]



[en la que R¹ representa un resto hidrocarburo que puede estar unido a través de un heteroátomo o sustituido, R² representa un resto heterociclo de 5 a 7 átomos que puede estar sustituido, conteniendo como un grupo constituyente del anillo, un grupo carbonilo, un grupo tiocarbonilo, un átomo de azufre que puede estar oxidado, o un grupo constituyente del anillo que puede convertirse en él, X representa la unión del anillo Y y el anillo W directamente o a través de de un espaciador de 2 o menos cadenas de átomos, W e Y representan un resto hidrocarburo aromático o un resto heterocíclico que puede estar sustituido o puede contener un heteroátomo, n representa un número entero de 1 ó 2, a y b, los cuales constituyen el resto heterociclo, representan, independientemente entre sí, uno o dos carbonos o heteroátomos que pueden estar sustituidos, c representa un carbono o un heteroátomo que puede estar sustituido, y sustituyentes sobre dos átomos constituyentes del anillo adyacentes en el grupo representado por la fórmula:

[Fórmula química 2]



puede unirse con otra para formar un anillo de 5 ó 6 átomos con los dos átomos constituyentes del anillo]. El bifenilo se presenta como un ejemplo preferible del sistema de anillo W-Y, y los Ejemplos describen específicamente solamente un derivado bifenilo. Estos compuestos divulgados en el Documento de Patente 6 son diferentes del compuesto de la presente invención, a la vista del anillo al cual está unido el grupo piridilmetilo. Además, en el Documento de Patente 6, la actividad de activación del PPAR γ como una actividad farmacológica, o un tratamiento para la diabetes, obesidad, o síndrome metabólico, no está descrita ni sugerida.

Literatura de la técnica anterior

Literatura de patente

Documento de Patente 1: WO 2008/062905

Documento de Patente 2: WO 2008/084303

Documento de Patente 3: WO 2008/096820

Documento de Patente 4: WO 2008/096829

Documento de Patente 5: WO 2008/143262

Documento de Patente 6: Solicitud de Patente Japonesa Abierta a Consulta Pública (JP-A) No. 5-271228

Documento No de Patente

Documento No de Patente 1: AMER. J. Hypertension, vol. 18, pág. 720, (2005)

Documento No de Patente 2: Current Hypertension Report, vol. 10, pág. 261, (2008)

Documento No de Patente 3: Diabetes Care, vol. 30, pág. 1581, (2007)

Documento No Patente 4: Kidney Int., vol. 70, pág. 1223, (2006)

Documento No de Patente 5: Circulation, vol. 108, pág. 2941, (2003)

Documento No de Patente 6: Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., vol. 21, (no. 4), pág. 687, (2007)

Documento No de Patente 7: Diab. Vasc. Dis. Res., vol. 1, (no. 2), pág. 76, (2004)

5 Documento No de Patente 8: Diab. Vasc. Dis. Res., vol. 2, (no. 2), pág. 61, (2005)

Documento No de Patente 9: J. Clin. Invest., vol. 116, (no. 3), pág. 581, (2006)

Documento No de Patente 10: FASEB J., vol. 20, (no. 8), pág. 1203, (2006)

Documento No de Patente 11: Hypertension., vol. 43, pág. 993, (2004)

Documento No de Patente 12: Circulation, vol. 109, pág. 2054, (2004)

10 **Sumario de la invención**

Problemas a resolver por la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que es útil como un agente farmacéutico para la prevención y/o tratamiento de la hipertensión como un trastorno circulatorio, de la diabetes como un trastorno metabólico, o similares, y una composición farmacéutica que usa el mismo.

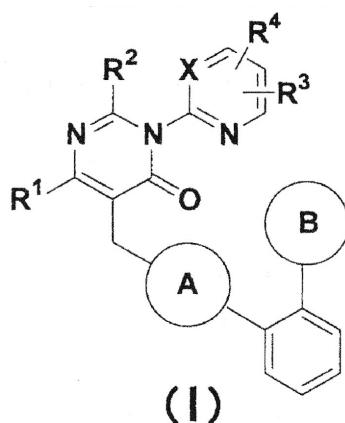
15 **Medios para resolver los problemas**

Como un resultado de estudios intensivos para lograr el fin descrito anteriormente, los autores de la presente invención han encontrado que el compuesto representado por la fórmula (I), más adelante, es un compuesto que tiene excelente actividad antagonística de la angiotensina II y actividad de activación del PPAR γ , y, en consecuencia, completan la invención.

20 Específicamente, la presente invención se refiere a las invenciones siguientes.

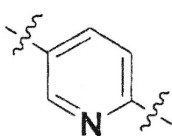
[1] Un compuesto representado por la fórmula (I) dada a continuación, o una sal del mismo, o un solvato del mismo:

[Fórmula química 3]

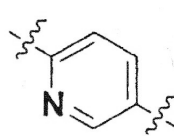


25 [en la fórmula, el anillo A representa la fórmula siguiente (II), o la fórmula siguiente (III):]

[Fórmula química 4]

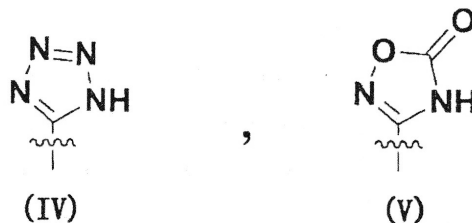


,



el anillo B representa la fórmula siguiente (IV), o la fórmula siguiente (V):

[Fórmula química 5]



- 5 X representa C-R⁵ o un átomo de nitrógeno,
 R¹ representa un grupo alquilo de C₁₋₆,
 R² representa un grupo alquilo de C₁₋₆, o un grupo cicloalquilo de C₃₋₈,
 R³, R⁴, y R⁵ representan, independientemente unos de otros, un átomo de hidrógeno, un átomo de
 10 halógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo haloalquilo de C₁₋₆, o un grupo alcoxi de C₁₋₆, en el
 que el grupo alcoxi de C₁₋₆ puede estar substituido con uno hasta el número más grande posible de
 grupos substituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo fenilo; un grupo
 hidroxilo; un grupo alcoxi de C₁₋₆; un grupo alquiltio de C₁₋₆; un grupo alquilsulfonilo de C₁₋₆; un grupo
 15 oxazolilo (el cual puede estar substituido con un grupo heteroarilo de 5 a 10 átomos, el cual
 puede estar substituido con un grupo alquilo de C₁₋₆; un grupo arilo de C₆₋₁₀; o un átomo de haló-
 geno); un grupo piridilo (el cual puede estar substituido con un grupo alquilo de C₁₋₆); un grupo al-
 coxicarbonilo de C₁₋₆; un grupo carboxilo; un grupo carbamoilo; un grupo monoalquilcarbamoilo de
 C₁₋₆; un grupo dialquilcarbamoilo de C₁₋₆; un grupo alcanoilamino de C₁₋₆; un grupo alquilsulfonila-
 20 mino de C₁₋₆; un grupo haloalquilsulfonilamino de C₁₋₆; un grupo amida; y un grupo sulfonamida.
 Además, las líneas onduladas en las fórmulas representan posiciones de enlace con el grupo ad-
 yacente].

[2] El compuesto de acuerdo con [1] o la sal del mismo, o el solvato del mismo, en el que el compuesto re-
 presentado por la fórmula (I) es un compuesto que está seleccionado entre un grupo que consiste en:

- 25 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-
 4(3H)-ona,
 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-
 ona,
 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-etil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-
 ona,
 30 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-etilpirimidin-4(3H)-
 ona,
 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-isopropil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)pirimidin-
 4(3H)-ona,
 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropilpirimidin-
 4(3H)-ona,
 35 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclopropil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)pirimidin-
 4(3H)-ona,
 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclobutil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)pirimidin-
 4(3H)-ona,
 40 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclobutil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)pirimidin-
 4(3H)-ona,
 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclopentil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)pirimidin-
 4(3H)-ona,

- 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclohexil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-metil-3-{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il}pirimidin-4(3H)-ona,
- 5 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-metil-3-{5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-il}pirimidin-4(3H)-ona,
- 3-{2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 10 3-{2-{5-[[4-butil-2-metil-1-(4-metilpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 15 3-{2-{5-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-[[4-butil-2-etil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 20 3-{2-{5-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-[[4-butil-2-isopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 25 3-{2-{5-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-[[4-butil-2-ciclopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 30 3-{2-{5-[[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-[[4-butil-2-ciclopentil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 35 3-{2-{5-[[4-butil-2-ciclohexil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-[[4-butil-2-metil-1-{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-[[4-butil-2-metil-1-{5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-2-metil-3-(piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona,
- 40 5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-metilpirimidin-4(3H)-ona,
- 45 5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-(5-metoxipirimi-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona,

5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona,

3-{2-{6-{{4-butil-1-(5-metoxipiridin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il+metil}piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,

5 3-{2-{6-{{4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il+metil}piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,

3-{2-{6-{{4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il}metil}piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, y

10 3-{2-{6-{{4-butil-1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il}metil}piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona.

El grupo alquilo, tal como butilo, en la nomenclatura de los compuestos anteriormente mencionados, representa una cadena recta (normal), salvo que particularmente se indique.

[3] Una composición farmacéutica que contiene el compuesto o la sal del mismo, o el solvato del mismo, descrito en la [1] o [2] anterior, y un vehículo aceptable farmacéuticamente.

15 [4] La composición farmacéutica del [3] anterior que tiene tanto actividad antagonística del receptor de angiotensina II, como de activación del PPAR γ .

[5] El compuesto o la sal del mismo, o el solvato del mismo, descrito en el [1], o [2] anterior, para uso en un procedimiento de prevención y/o tratamiento de un trastorno circulatorio.

20 [6] El compuesto o la sal del mismo, o el solvato del mismo, para uso en un procedimiento de prevención y/o tratamiento de una enfermedad circulatoria descrita en el [5] anterior, en el que la enfermedad circulatoria es hipertensión, enfermedad del corazón, angina de pecho, accidente vascular cerebral, trastorno cerebrovascular, trastorno circulatorio periférico isquémico, enfermedad renal, o arterioesclerosis.

[7] El compuesto o la sal del mismo, o el solvato del mismo, descrito en el [1] o [2] anterior, para uso en un procedimiento de prevención y/o tratamiento de una enfermedad metabólica.

25 [8] El compuesto o la sal del mismo, o el solvato del mismo, para uso en un procedimiento de prevención y/o tratamiento de una enfermedad metabólica descrita en el [7] anterior, en el que la enfermedad metabólica es diabetes mellitus Tipo II, complicación diabética (retinopatía diabética, neuropatía diabética, o nefropatía diabética), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, o hiperinsulinemia.

30 El derivado fenilpiridina representado por la fórmula (I) de la invención o una sal del mismo, o un solvato del mismo, muestra una potente actividad antagonística para un receptor de angiotensina II, y puede usarse de manera apropiada como un componente eficaz para un agente para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad relacionada con la angiotensina II, por ejemplo, una enfermedad circulatoria tal como hipertensión, enfermedad del corazón, angina de pecho, accidente vascular cerebral, trastorno cerebrovascular, trastorno circulatorio periférico isquémico, enfermedad renal, y arterioesclerosis.

35 Además, el derivado fenilpiridina representado por la fórmula (I) de la invención o una sal del mismo, o un solvato del mismo, tiene una actividad de activación del PPAR γ , y puede usarse de manera apropiada como un componente eficaz para un agente para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad relacionada con el PPAR γ , por ejemplo, enfermedad metabólica tal como arterioesclerosis, diabetes mellitus Tipo II, complicación diabética (retinopatía diabética, neuropatía diabética, o nefropatía diabética), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, síndrome metabólico, e hiperinsulinemia.

40 Además aún, el derivado fenilpiridina representado por la fórmula (I) de la invención o una sal del mismo, o un solvato del mismo, tiene tanto una actividad antagonística del receptor de angiotensina II, como de activación del PPAR γ , y puede usarse de manera apropiada como un componente eficaz para un agente para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad relacionada tanto con la angiotensina II como con el PPAR γ , por ejemplo, arterioesclerosis, nefropatía diabética, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, y síndrome metabólico.

Breve descripción de los dibujos

50 La FIG. 1 ilustra los resultados de las investigaciones de actividad hipotensiva con el procedimiento de muñequera de cola. El eje vertical de la FIG. 1 representa el cambio de los valores, a partir de la pre-administración, en la presión sanguínea sistólica, y Vehículo, Telmisartan, Compuesto 23, y Compuesto 21 del eje horizontal representan control disolvente, telmisartan, el compuesto del Ejemplo 23, y el compuesto del Ejemplo 21, respectivamente. Los datos en la FIG. 1 representan los valores promedio de cada valor individual \pm error estándar, y el color negro representa los resultados después de 4 horas, el color ceniza re-

presenta los resultados después de 24 horas, y el color blanco representa los resultados después de 72 horas.

La FIG. 2 ilustra los resultados de investigaciones para la actividad de mejora a la tolerancia a la glucosa descompensada de diabetes 2 en modelo ratón. El eje vertical de la FIG. 2 representa concentración de glucosa en plasma, y Vehículo, Rosiglitazona, Telmisartan, Compuesto 23, y Compuesto 21 del eje horizontal representan control disolvente, rosiglitazona, telmisartan, el compuesto del Ejemplo 23, y el compuesto del Ejemplo 21, respectivamente. Los datos en la FIG. 2 representan valores individuales y valores promedio de cada individuo.

La FIG. 3 ilustra los resultados de investigaciones para la actividad de mejora a la tolerancia a la glucosa descompensada de diabetes 2 en modelo ratón. El eje vertical de la FIG. 3 representa el área bajo la curva circundada con concentración de glucosa en plasma y tiempo (para 120 minutos después de administración de solución de glucosa), y Vehículo, Rosiglitazona, Telmisartan, Compuesto 23, y Compuesto 21 del eje horizontal representan control disolvente, rosiglitazona, telmisartan, el compuesto del Ejemplo 23, y el compuesto del Ejemplo 21, respectivamente. Los datos en la FIG. 3 representan valores individuales y valores promedio de cada individuo.

La FIG. 4-1 ilustra los resultados de investigaciones para la actividad para nefropatía diabética. El eje horizontal de la FIG. 4-1 representa el tiempo (semanas después de administración), y el eje vertical representa la cantidad de eliminación de proteína total urinaria por 18 horas. Los datos en la FIG. 4-1 representan valores promedio de cada individuo en cada punto, en el que - • - representa Vehículo (control disolvente), - ♦ - representa Telmisartan, - ■ - representa Compuesto 23 (el compuesto del Ejemplo 23), y - ▲ - representa el Compuesto 21 (el compuesto del Ejemplo 21).

La FIG. 4-2 ilustra los resultados de investigaciones de la actividad para nefropatía diabética. El eje vertical de la FIG. 4-2 representa la cantidad de eliminación de proteína total urinaria por 18 horas, y Vehículo, Telmisartan, Compuesto 23, y Compuesto 21 del eje horizontal representan control disolvente, telmisartan, el compuesto del Ejemplo 23, y el compuesto del Ejemplo 21, respectivamente. Los datos en la FIG. 4-2 representan valores individuales y valores promedio de cada individuo + desviación estándar.

La FIG. 5 ilustra los resultados de investigaciones de la actividad para nefropatía diabética. El eje vertical de la FIG. 5 representa la concentración de triglicéridos en plasma, y Vehículo, Telmisartan, Compuesto 23, y Compuesto 21 del eje horizontal representan control disolvente, telmisartan, el compuesto del Ejemplo 23, y el compuesto del Ejemplo 21, respectivamente. Los datos en la FIG. 5 representan valores individuales y valores promedio de cada individuo.

La FIG. 6 ilustra los resultados de investigaciones de la actividad para nefropatía diabética. El eje vertical de la FIG. 6 representa la concentración de colesterol total en plasma, y Vehículo, Telmisartan, Compuesto 23, y Compuesto 21 del eje horizontal representan control disolvente, telmisartan, el compuesto del Ejemplo 23, y el compuesto del Ejemplo 21, respectivamente. Los datos en la FIG. 6 representan valores individuales y valores promedio de cada individuo.

Modos para llevar a cabo la invención

El "átomo halógeno" tal como se usa en la presente invención, incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, y similares.

El "grupo alquilo de C_{1-6} " y el "alquilo de de C_{1-6} " tal como se usa en la presente invención, significa un grupo hidrocarburo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos de los mismos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo n-hexilo, y similares.

El "grupo cicloalquilo de C_{3-8} " y el "cicloalquilo de de C_{3-8} " tal como se usa en la presente invención, incluye un grupo cicloalquilo monocíclico, policíclico, o cíclico condensado, saturado o insaturado que tiene 3 a 8 átomos de carbono, y preferiblemente 3 a 5 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho grupo cicloalquilo incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, y un grupo ciclooctilo.

El "grupo haloalquilo de C_{1-6} " y el "haloalquilo de de C_{1-6} " tal como se usa en la presente invención, significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono substituido con uno hasta el mayor número posible de átomos de halógeno, y los ejemplos de los mismos incluyen un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, y similares.

El "grupo alcoxi de C_{1-6} " tal como se usa en la presente invención, significa un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos de los mismos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentoxi, un grupo isopentoxi, un grupo neopentoxi, un grupo hexiloxi, o un grupo isohexiloxi.

- El "grupo sustituyente" para el "grupo alcoxi de C₁₋₆ el cual puede tener grupo sustituyente" tal como se usa en la presente invención, puede ser el mismo o diferente unos de otros, y el grupo alcoxi puede estar sustituido con uno hasta el mayor número posible de grupos sustituyentes. El "grupo sustituyente" es un grupo fenilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi de C₁₋₆; un grupo alquiltio de C₁₋₆; un grupo alquilsulfonilo de C₁₋₆; un grupo oxazolilo (el cual puede estar sustituido con un grupo heteroarilo de 5 a 10 átomos, que puede estar sustituido con un grupo alquilo de C₁₋₆; un grupo arilo de C₆₋₁₀; o un átomo de halógeno); un grupo piridilo (el cual puede estar sustituido con un grupo alquilo de C₁₋₆); un grupo alcocarbonilo de C₁₋₆; un grupo carboxilo; un grupo carbamoilo; un grupo monoalquilcarbamoilo de C₁₋₆; un grupo dialquilcarbamoilo de C₁₋₆; un grupo alcanoilamino de C₁₋₆; un grupo alquil-sulfonilamino de C₁₋₆; un grupo haloalquilsulfonilamino de C₁₋₆; un grupo amida; o un grupo sulfonamida.
- 5
- 10 Los ejemplos del modo preferido de la invención incluyen los siguientes.
- Como para el R¹ de la fórmula (I), los ejemplos preferidos del grupo alquilo de C₁₋₆ incluyen un grupo alquilo de C₁₋₄, y más los ejemplos más preferidos incluyen un grupo alquilo de C₂₋₄. Por ejemplo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, y un grupo n-butilo son preferibles, y un grupo n-butilo es particularmente preferible.
- Como para R² en la fórmula (I), los ejemplos preferidos del grupo alquilo de C₁₋₆ incluyen un grupo alquilo de C₁₋₄. Por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, y un grupo isopropilo son preferibles.
- 15
- Como para R² en la fórmula (I), los ejemplos preferidos del grupo cicloalquilo de C₃₋₈ incluyen cicloalquilo de C₃₋₆. Por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, y un grupo ciclohexilo son preferibles.
- Como para R³ y R⁴ en la fórmula (I), los ejemplos preferidos del grupo alquilo de C₁₋₆ incluyen un grupo alquilo de C₁₋₄. Por ejemplo, un grupo metilo, y un grupo etilo son preferibles.
- 20
- Como para R³ y R⁴ en la fórmula (I), los ejemplos preferidos del grupo haloalquilo de C₁₋₆ incluyen un grupo haloalquilo de C₁₋₄. Por ejemplo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, y un grupo 2,2,2-trifluoroetilo son preferibles, y un grupo trifluorometilo es particularmente preferible.
- Como para R³ y R⁴ en la fórmula (I), los ejemplos preferidos del "grupo alcoxi de C₁₋₆" en el grupo alcoxi de C₁₋₆ que puede tener un grupo sustituyente, incluye un grupo alcoxi de C₁₋₄. Por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, y un grupo n-butoxi son preferibles. Como para el "grupo sustituyente", los ejemplos preferidos incluyen un grupo fenilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquiltio de C₁₋₆ (por ejemplo, un grupo metiltio), y un grupo alquilsulfonilo de C₁₋₆ (por ejemplo un grupo metilsulfonilo).
- 25
- Los ejemplos más preferidos de los compuestos que están representados por la fórmula (I) incluyen un compuesto que está seleccionado entre un grupo que consiste en los compuestos siguientes:
- 30
- 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-etil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-etilpirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-isopropil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona,
- 35
- 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropilpirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclopropil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclobutil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona,
- 40
- 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclobutil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclopentil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclohexil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-metil-3-{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il}pirimidin-4(3H)-ona,
- 45
- 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-metil-3-{5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-il}pirimidin-4(3H)-ona,
- 3-{2-{5-{4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il}metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,

- 3-{2-{5-{[4-butil-2-metil-1-(4-metilpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-{[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 5 3-{2-{5-{[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-{[4-butil-2-etil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 10 3-{2-{5-{[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-{[4-butil-2-isopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 15 3-{2-{5-{[4-butil-2-ciclopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-{[4-butil-2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 20 3-{2-{5-{[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-{[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 25 3-{2-{5-{[4-butil-2-ciclopentil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-{[4-butil-2-ciclohexil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{5-{[4-butil-2-metil-1-{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}-piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 30 3-{2-{5-{[4-butil-2-metil-1-{5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}-piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 5-{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-2-metil-3-(piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-metil-pirimidin-4(3H)-ona,
- 35 5-{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona,
- 3-{2-{6-{[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 40 3-{2-{6-{[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-{2-{6-{[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, y
- 45 3-{2-{6-{[4-butil-1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona.

Los ejemplos más preferidos del derivado 5-(piridinilmetil)pirimidin-4-(3H)-ona que están representados por la fórmula (I) incluyen un compuesto que está seleccionado entre un grupo que consiste en los compuestos siguientes:

- 3-2-{5-[[4-butil-2-metil-1-(4-metilpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 5 3-2-{5-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-2-{5-[[4-butil-2-etil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 10 3-2-{5-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-2-{5-[[4-butil-2-isopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 15 3-2-{5-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-2-{5-[[4-butil-2-ciclopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 20 3-2-{5-[[4-butil-2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-2-{5-[[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 25 3-2-{5-[[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, y
- 3-2-{5-[[4-butil-2-ciclopentil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, y
- 3-2-{5-[[4-butil-2-ciclohexil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona.

Si el compuesto de la invención tiene isómeros geométricos o isómeros ópticos, la invención abarca todos dichos isómeros. El aislamiento de estos isómeros se lleva a cabo mediante un procedimiento ordinario.

- Las sales del compuesto representado por la fórmula (I) no están particularmente limitadas, si son sales aceptables farmacéuticamente. Cuando el compuesto se procesa como un compuesto ácido, puede mencionarse una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo tal como sal de sodio, sal de potasio, sal de magnesio, y sal de calcio; y una sal con una base orgánica tal como trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, y N-metilmorfolina. Cuando el compuesto se procesa como un compuesto básico, puede mencionarse una sal de adición de ácido y similares incluyendo una sal con un ácido mineral, por ejemplo, sal del ácido clorhídrico, sal del ácido bromhídrico, sal del ácido yodhídrico, sal del ácido sulfúrico, sal del ácido nítrico, sal del ácido fosfórico y similares; una sal de adición de ácido orgánico, por ejemplo, sal del ácido benzóico, sal del ácido metanosulfónico, sal del ácido etanosulfónico, sal del ácido bencenosulfónico, sal del ácido p-toluenosulfónico, sal del ácido maleico, sal del ácido fumárico, sal del ácido tartárico, sal del ácido cítrico, y sal del ácido acético, o similares.
- 30
- 35

- Los ejemplos del solvato del compuesto representado por la fórmula (I) o sal del mismo, incluyen un hidrato y similares, pero sin limitarse a ellos.
- 40

- Además, los compuestos que son metabolizados en un cuerpo vivo y convertidos en los compuestos representados por la fórmula anterior (I), los así denominados pro-fármacos, entran todos ellos dentro del alcance de los compuestos de la invención. Los ejemplos de los grupos que forman los pro-fármacos de los compuestos de la invención incluyen los grupos descritos en "Progress in Medicine", Life Science Medica, vol. 5, págs. 2157-2161, (1985), y los grupos descritos en "Development of Drugs", Molecular Designs, vol. 7, págs. 163-198, (1990), Hirokawa Shoten.
- 45

- Los compuestos representados por la fórmula (I), o las sales o solvatos de los mismos, pueden producirse de acuerdo con diversos procedimientos conocidos, y el procedimiento de producción no está específicamente limitado. Por ejemplo, los compuestos pueden producirse de acuerdo con la etapa de reacción siguiente. Además, cuando cada reacción mostrada más adelante se lleva a cabo, los grupos funcionales distintos de los sitios de reacción pueden protegerse antes de ser requeridos, y desprotegerse en una fase apropiada. Además, la reacción en cada etapa puede llevarse a cabo mediante un procedimiento ordinariamente usado, y el aislamiento y purificación puede llevar-
- 50

se a cabo mediante un procedimiento adecuadamente seleccionado de entre procedimientos convencionales tales como cristalización, recristalización, cromatografía, o similares, o una combinación de los mismos.

(Procedimiento de producción)

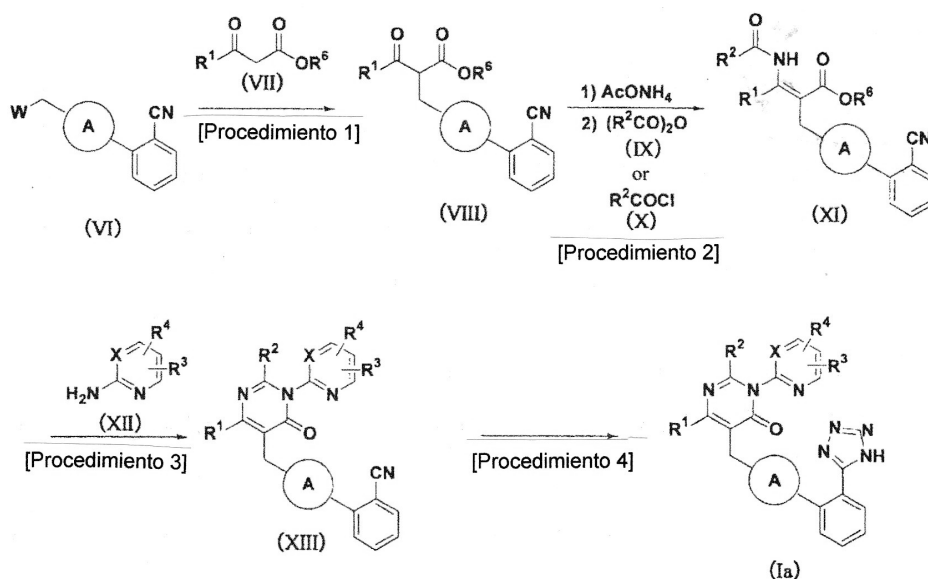
1. Procedimiento para la producción del compuesto (Ia) en el que el Anillo B tiene la fórmula (IV)

- 5 Entre los compuestos representados por la fórmula (I) de la invención, los compuestos representados por la fórmula (Ia) pueden producirse de acuerdo con el procedimiento siguiente, pero el procedimiento de producción no está limitado al mismo.

Específicamente, tal como se ilustra en el Esquema de Reacción 1 más adelante, el haluro de piridinilmetilo representado por la fórmula (VI) se hace reaccionar con el β -cetoéster representado por la fórmula (VII), haciéndose reaccionar el compuesto resultante representado por la fórmula (VIII) con acetato de amonio, y posteriormente reaccionar con el anhídrido de ácido representado por la fórmula (IX) o el cloruro de ácido representado por la fórmula (X), para proporcionar un compuesto acilamino representado por la fórmula (XI). El compuesto acilamino representado por la fórmula (XI) se hace reaccionar con un compuesto amino representado por la fórmula (XII) para proporcionar un derivado pirimidinona representado por la fórmula (XIII). El derivado pirimidinona representado por la fórmula (XIII) se hace reaccionar con un compuesto azida para producir los compuestos representados por la fórmula (Ia) de la presente invención.

[Esquema de Reacción 1]

[Fórmula Química 6]



- 20 (en la fórmula, Anillo A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y X son tal como se han definido anteriormente, R^6 representa un grupo de protección para el grupo carboxilo de un grupo alquilo de C_{1-6} y similar, y W representa un grupo de cesión tal como un átomo de halógeno.)

[Procedimiento 1]

- 25 La reacción entre el haluro de piridinilmetilo (VI) y el β -cetoéster (VII) puede llevarse a cabo en un disolvente en la presencia de una base y cloruro de litio. El disolvente no está especialmente limitado, y puede usarse N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetil sulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, propionitrilo, y similares, ya sean solos o en combinación de los mismos. La base no está particularmente limitada, y los ejemplos de la misma incluyen bases orgánicas tales como piridina, N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), colidina, lutidina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-5-noneno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, diisopropilpentilamina, y trimetilamina, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de litio, hidruro sódico, e hidruro potásico, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico, e hidróxido potásico, carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, y carbonato de cesio, y bicarbonatos de metal alcalino tal como bicarbonato sódico. Las condiciones de reacción pueden variar dependiendo de los materiales de reacción usados. No obstante,
- 35 la reacción se lleva a cabo generalmente a -20 hasta 120°C , preferiblemente 20°C hasta 100°C durante 1 minuto hasta 2 días, y más preferiblemente 5 minutos hasta 36 horas, para obtener el compuesto (VIII).

[Procedimiento 2-1]

La reacción entre el compuesto (VIII) y acetato amónico puede llevarse a cabo en un disolvente en la presencia de un ácido. El disolvente no está especialmente limitado, y puede usarse metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, benceno, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, propionitrilo, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, dimetil sulfóxido, y similares, ya sean solos o en combinación de los mismos. El ácido no está particularmente limitado, y los ejemplos de los mismos incluyen un ácido protónico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, y similares y ácido de Lewis tal como tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro, cloruro estánnico, y similares. Las condiciones de reacción pueden variar dependiendo de los materiales de reacción usados. No obstante, la reacción se lleva a cabo generalmente a 0°C hasta 180°C, preferiblemente 50°C hasta 150°C durante 1 minuto hasta 24 horas, y más preferiblemente 5 minutos hasta 18 horas.

[Procedimiento 2-2]

La reacción entre el producto bruto obtenido mediante la separación por destilación del disolvente y el anhídrido de ácido (IX) puede llevarse a cabo en la presencia de un ácido. El ácido no está particularmente limitado, y los ejemplos de los mismos incluyen un ácido protónico tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido benzoico, y similares. Las condiciones de reacción pueden variar dependiendo de los materiales de reacción usados. No obstante, la reacción se lleva a cabo generalmente a 0°C hasta 180°C, preferiblemente 50°C hasta 120°C durante 1 minuto hasta 2 días, y más preferiblemente 5 minutos hasta 24 horas para obtener el compuesto acilamino (XI).

Además, la reacción entre el producto bruto obtenido mediante la separación por destilación del disolvente y el cloruro de ácido (X) puede llevarse a cabo en un disolvente, en la presencia o ausencia de una base. El disolvente no está especialmente limitado, y puede usarse tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, 1,2-dicloroetano, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, propionitrilo, y similares, ya sean solos o en combinación de los mismos. La base no está particularmente limitada, y los ejemplos de la misma incluyen bases orgánicas tales como piridina, DMAP, colidina, lutidina, DBU, DBN, DABCO, trietilamina, diisopropilamina, diisopropiletilamina, diisopropilpentilamina, trimetilamina, y similares, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de litio, hidruro sódico, e hidruro potásico, hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, y similares, carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, y similares, bicarbonato sódico, y similares. Las condiciones de reacción pueden variar dependiendo de los materiales de reacción usados. No obstante, la reacción se lleva a cabo generalmente a -20°C hasta 100°C, preferiblemente 15°C hasta 80°C durante 5 minutos hasta 48 horas, y preferiblemente 5 horas hasta 36 horas, para obtener el compuesto acilamino (XI).

[Procedimiento 3]

La reacción entre el compuesto acilamino (XI) obtenido en el procedimiento descrito anteriormente y el compuesto amino (XII) puede llevarse a cabo en un disolvente, en la presencia de trialkilaluminio. El disolvente no está especialmente limitado, y puede usarse 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, benceno, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, propionitrilo, hexano, y similares, ya sean solos o en combinación de los mismos. Como el trialkilaluminio, los ejemplos del mismo incluyen trimetilaluminio, trietilaluminio, tripropilaluminio, y similares. Las condiciones de reacción pueden variar dependiendo de los materiales de reacción usados. No obstante, la reacción se lleva a cabo generalmente a 0°C hasta 150°C, preferiblemente 50°C hasta 120°C durante 1 minuto hasta 24 horas, y más preferiblemente 5 minutos hasta 20 horas, para obtener el derivado pirimidinona (VIII).

[Procedimiento 4]

La reacción entre el derivado pirimidinona (XIII) y un compuesto azida puede llevarse a cabo en un disolvente. Como el compuesto azida, los ejemplos del mismo incluyen azida de trimetilestaño, azida de tributilestaño, azida de trifenilestaño, azida sódica, ácido hidrazoico, y similares. Además, la azida de trimetilsililo puede usarse en la presencia de óxido de dibutilestaño. El disolvente no está especialmente limitado, y puede usarse metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, benceno, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, propionitrilo, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, dimetil sulfóxido, y similares, ya sean solos o en combinación de los mismos. Las condiciones de reacción pueden variar dependiendo de los materiales de reacción usados. No obstante, la reacción se lleva a cabo generalmente a 0°C hasta 180°C, preferiblemente 50°C hasta 120°C durante 1 minuto hasta 2 semanas, y más preferiblemente 1 hora hasta 3 días para obtener el compuesto diana.

2. Procedimiento para la producción del compuesto (Ib) en el que el Anillo B tiene la fórmula (V)

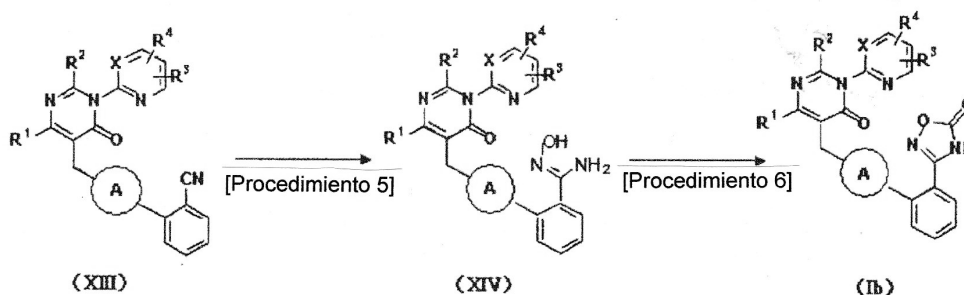
Entre los compuestos representados por la fórmula (I) de la invención, los compuestos representados por la fórmula (Ib) pueden producirse de acuerdo con el procedimiento siguiente, pero el procedimiento de producción no está limitado al mismo.

Específicamente, tal como se ilustra en el Esquema de Reacción 2 más adelante, un derivado de pirimidinona representado por la fórmula (XIII) se hace reaccionar con hidroxil amina para proporcionar una oxima amida representada

por la fórmula (XIV). La oxima amida representada por la fórmula (XIV) se hace reaccionar con un reactivo de carbonilación para producir los compuestos representados por la fórmula (Ib) de la presente invención.

[Esquema de Reacción 2]

[Fórmula Química 7]



5

(en la fórmula, Anillo A, R¹, R², R³, R⁴, y X son tal como se han definido anteriormente.)

[Procedimiento 5]

La reacción entre el derivado pirimidinona (XIII) y la hidroxil amina puede llevarse a cabo en un disolvente. El disolvente no está especialmente limitado, y puede usarse N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, dimetil sulfóxido, metanol, etanol, isopropanol, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, y similares, ya sean solos o en combinación de los mismos. Cuando se usa una sal con un ácido tal como hidrocloreuro de hidroxil amina, sulfato de hidroxil amina, y oxalato de hidroxil amina como la hidroxil amina, la reacción puede llevarse a cabo con la coexistencia de una cantidad equivalente o una cantidad ligeramente en exceso de una base apropiada, por ejemplo, carbonato potásico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico, trietilamina, metóxido sódico, hidruro sódico, y similares. Las condiciones de reacción pueden variar dependiendo de los materiales de reacción usados. No obstante, la reacción se lleva a cabo generalmente a 0°C hasta 180°C, y preferiblemente 50°C hasta 120°C durante 1 minuto hasta 3 días, y más preferiblemente 1 hora hasta 36 horas para obtener la oxima de amida (XIV).

10

15

[Procedimiento 6]

La conversión de la oxima de amida (XIV) en el compuesto (Ib) puede llevarse a cabo en un disolvente en la presencia de una base usando un reactivo de carbonilación. El disolvente no está especialmente limitado, y puede usarse 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, benceno, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, propionitrilo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, éter dietílico, y similares, ya sean solos o en combinación de los mismos. La base no está particularmente limitada, y los ejemplos de la misma incluyen piridina, DMAP, colidina, lutidina, DBU, DBN, DABCO, trietilamina, diisopropiletilamina, diisopropilpentilamina, trimetilamina, carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, y similares. El reactivo de carbonilación no está específicamente limitado, y puede usarse 1,1'-carbonil diimidazol, trifosgeno, clorocarbonato de metilo, clorocarbonato de etilo, y similares. Las condiciones de reacción pueden variar dependiendo de los materiales de reacción usados. No obstante, la reacción se lleva a cabo generalmente a 0°C hasta 120°C, preferiblemente 15°C hasta 80°C durante 5 minutos hasta 3 días, y más preferiblemente 1 hora hasta 12 horas, para obtener el compuesto (Ib).

20

25

30

Si es necesario, los compuestos intermedios y los compuestos diana que se obtiene a partir de cada una de las reacciones anteriores, pueden aislarse y purificarse mediante un procedimiento de purificación que generalmente se usa en un campo de la química de síntesis orgánica, por ejemplo, filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización, diversos procedimientos cromatográficos, y similares. Además, los compuestos intermedios pueden usarse para la siguiente reacción sin ninguna purificación específica.

35

Mediante la aplicación de un procedimiento general basado en la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros, pueden aislarse diversos isómeros. Por ejemplo, puede resolverse una mezcla racémica en un isómero ópticamente puro mediante resolución racémica común tal como resolución óptica, mediante la cual se forma una sal diastereómera con un ácido ópticamente activo común tal como ácido tartárico o usando un procedimiento de cromatografía ópticamente activa. Además, puede resolverse una mezcla de diastereómeros mediante cristalización fraccionada, o diversos procedimientos cromatográficos, por ejemplo. Además, puede igualmente producirse un compuesto ópticamente activo usando un compuesto de partida apropiado que sea ópticamente activo.

40

El compuesto (I) obtenido puede convertirse en una sal de acuerdo con un procedimiento común. Además, puede convertirse en un solvato con un disolvente tal como un disolvente para reacción o un disolvente para recristalización, o en un hidrato.

45

- Los ejemplos de formas de dosificación de la composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención, sales o solvatos de la misma como un componente eficaz, incluyen, por ejemplo, los de administración oral tal como un comprimido, cápsula, gránulo, polvo, jarabe, o similares, y los de administración parenteral tal como inyección intravenosa, inyección intramuscular, supositorio, inhalante, preparación transdérmica, gotas para ojos, gotas nasales, o similares. Con el fin de preparar una preparación farmacéutica en las diversas formas de dosificación, el componente eficaz puede usarse solo, o puede usarse en combinación apropiada con otros vehículos aceptables farmacéuticamente tales como excipientes, aglomerantes, agentes de extensión, agentes desintegrantes, tensioactivos, lubricantes, agentes dispersantes, agentes tamponantes, conservantes, correctores, perfumes, agentes de recubrimiento, diluyentes, y similares, para proporcionar una composición farmacéutica.
- 10 Aunque la cantidad de administración del agente farmacéutico de la invención puede variar dependiendo del peso, edad, sexo, síntomas, y similares, de un paciente, en términos del compuesto representado por la fórmula general (I), generalmente pueden administrarse 0,1 a 1000 mg, especialmente 1 a 300 mg, oralmente o parenteralmente en una sola vez o varias veces, tal como porciones divididas por día, para un adulto.

Ejemplos

- 15 A continuación, la invención se expondrá con mayor detalle con referencia a los ejemplos. No obstante, la invención no está limitada a estos ejemplos. Las abreviaturas usadas en los ejemplos tienen los significados siguientes.

s: singlete

d: doblete

t: triplete

- 20 q: cuartete

m: multiplete

br: ancho

J: constante de acoplamiento

Hz: hertzio

- 25 CDCl₃: cloroformo deuterado

DMSO-d₆: dimetil sulfóxido deuterado

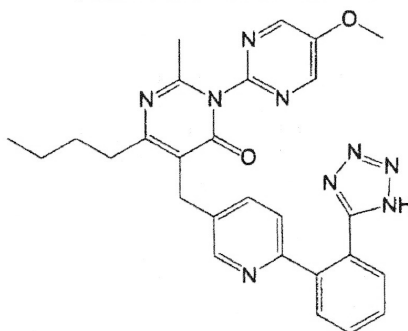
RMN-¹H: resonancia magnética nuclear protón

IR: espectro de absorción infrarrojo

Ejemplo 1

- 30 Producción de 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona

[Fórmula química 8]



Procedimiento 1:

- 35 Bajo una atmósfera de argón, se mantuvo a reflujo una solución de tetrahidrofurano (900 ml) de 2-[5-(bromometil)piridin-2-il]benzonitrilo (31,9 g, 117 mmol), 3-oxoheptanoato de metilo (27,8 g, 176 mmol), diisopropilamina (31,0 g, 240 mmol), y cloruro de litio (8,2 g, 193 mmol) durante 23 horas bajo calentamiento. A la mezcla de reacción se

agregó agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró en vacío. Los residuos obtenidos se sometieron a cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2:1), obteniéndose 2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-oxoheptanoato de metilo (20,9 g, 51%) en forma de un aceite de color pardo.

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,87 (3H, t, J = 7 Hz), 1,18-1,32 (2H, m), 1,47-1,59 (2H, m), 2,34-2,39 (1H, m), 2,55-2,67 (1H, m), 3,20-3,29 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,84 (1H, t, J = 7 Hz), 7,50 (1H, td, J = 8,1 Hz), 7,63-7,74 (3H, m), 7,76-7,87 (2H, m), 8,61 (1H, s).

Procedimiento 2:

10 Una solución en tolueno (50 ml)-ácido acético (7 ml) de 2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-oxoheptanoato de metilo (3,50 g, 10,0 mmol) y acetato de amonio (23,2 g, 300 mmol) se mantuvo a reflujo durante 1 hora bajo calentamiento. El disolvente se separó por destilación y a los residuos se agregaron ácido acético anhidro (51,2 g) y ácido acético (5,7 g) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y, a continuación, se agitó a 70°C durante 1,5 horas. A la solución de reacción se agregó bicarbonato sódico acuoso, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró en vacío. Los residuos obtenidos se sometieron a cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 5:1), obteniéndose (Z)-3-acetamido-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-heptenoato de metilo (0,975 g, 25%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

20 0,91 (3H, t, J = 7 Hz), 1,33,-1,45 (2H, m), 1,46-1,57 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,94 (2H, t, J = 6 Hz), 3,71 (3H, s), 3,75 (2H, s), 7,50 (1H, t, J = 8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8 Hz), 7,63-7,72 (2H, m), 7,75-7,83 (2H, m), 8,60 (1H, s), 11,9 (1H, s).

Procedimiento 3:

25 Bajo una atmósfera de argón, se agregó trimetilaluminio (solución en hexano 2 mol/l, 1,45 ml, 2,90 mmol) a una solución en 1,2-dicloroetano (30 ml) de 2-amino-5-metoxipirimidina (220 mg, 1,74 mmol) a temperatura ambiente, y se agitó a la misma temperatura durante 80 minutos. A la misma, se agregó, gota a gota, una solución en 1,2-diclorometano (20 ml) de (Z)-3-acetamido-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-heptenoato de metilo (227 mg, 0,58 mmol) a temperatura ambiente, seguido de reflujo durante 17 horas bajo calentamiento. A la mezcla de reacción se agregó una solución acuosa de cloruro amónico y cloroformo, la cual, a continuación, se filtró a través de un lecho de Celite. La capa orgánica en el filtrado se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró en vacío. Los residuos obtenidos se sometieron a cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2:1), obteniéndose 2-{5-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo (207 mg, 77%) en forma de un aceite de color amarillo.

35 RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,95 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36-1,48 (2H, m), 1,58-1,70 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,63-2,72 (2H, m), 3,97 (2H, s), 4,01 (2H, s), 7,47 (1H, m), 7,60-7,71 (2H, m), 7,72-7,83 (3H, m), 8,54 (2H, s), 8,70 (1H, d, J = 1 Hz).

Procedimiento 4:

40 Se agregaron azida de trimetilsililo (8,68 g, 75,3 mmol) y óxido de dibutil estaño (55 mg, 0,221 mmol) a una solución en tolueno (20 ml) de 2-{5-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo (200 mg, 0,43 mmol), y se agitó bajo argón a una temperatura de 95°C durante 24 horas. El disolvente de reacción se separó por destilación, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 100:1), obteniéndose 5-[[6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il]metil]-6-butil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (174 mg, 80%) en forma de un aceite de color amarillo.

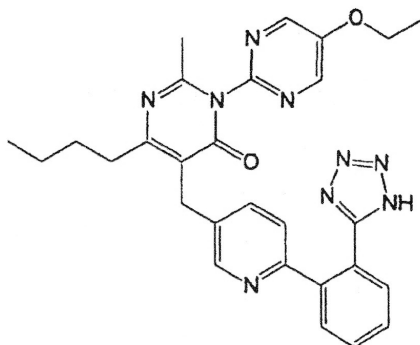
45 RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,93 (3H, t, J = 7 Hz), 1,33-1,48 (2H, m), 1,55-1,73 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,58-2,72 (2H, m), 3,95 (2H, s), 4,00 (3H, s), 7,20-7,35 (1H, m), 7,38-7,58 (3H, m), 7,62-7,82 (1H, m), 8,00-8,22 (1H, m), 8,54 (2H, s), 8,50-8,63 (1H, m).

Ejemplo 2

50 Producción de 5-[[6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il]metil]-6-butil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona

[Fórmula química 9]



Procedimiento 1:

5 Se obtuvo 2-{{5-{{5-{{4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil}-2-metil-6-oxo-1,6-dihidroxipirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}-benzonitrilo (rendimiento 46%) de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-amino-5-etoxipirimidina en lugar de la 2-amino-5-metoxipirimidina en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

10 0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38-1,46 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 1,60-1,68 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,65-2,69 (2H, m), 3,97 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7 Hz), 7,47 (1H, m), 7,64-7,81 (5H, m), 8,51 (2H, s), 8,70 (1H, d, J = 1 Hz).

Procedimiento 2:

15 Se obtuvo 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (rendimiento 46%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-{{5-{{5-{{4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil}-2-metil-6-oxo-1,6-dihidroxipirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}benzonitrilo en lugar del 2-{{5-{{5-{{4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil}-2-metil-6-oxo-1,6-dihidroxipirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}benzonitrilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1.

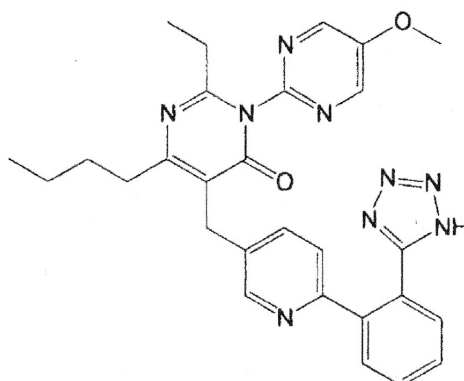
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

20 0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38-1,44 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 1,61-1,68 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,66-2,70 (2H, m), 3,97 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7 Hz), 7,37 (1H, m), 7,48-7,58 (3H, m), 7,78 (1H, m), 8,21 (1H, m), 8,51 (2H, s), 8,62 (1H, m).

Ejemplo 3

25 Producción de 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-etil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona

[Fórmula química 10]



Procedimiento 1:

Una solución en tolueno (36 ml)-ácido acético de 2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-oxoheptanoato de metilo obtenido en el Procedimiento 1 del Ejemplo 1 y acetato amónico (6,80 g, 88,2 mmol), se mantuvo a reflujo durante 1 hora bajo calentamiento. El disolvente se separó por destilación y a los residuos resultantes se agregaron agua y una solución acuosa de 2 mol/l de hidróxido sódico, y se extrajeron con cloroformo. El disolvente se separó por destilación y, a continuación, a una solución del residuo resultante en 1,2-dicloroetano (10 ml) se agregó cloruro de propionilo (544 mg, 5,88 mmol) y trietilamina (595 mg, 5,88 mmol), y se agitó a 50°C durante 16 horas. A la solución de reacción se agregó agua, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró en vacío. Los residuos obtenidos se sometieron a cromatografía de columna de gel de sílice (hexano/acetona = 5:1), obteniéndose (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-propionamido-2-heptenoato de metilo (464 mg, 39%) en forma de un aceite de color pardo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,91 (3H, t, J = 7 Hz), 1,23 (3H, t, J = 8 Hz), 1,34-1,51 (4H, m), 2,43 (2H, q, J = 8 Hz), 2,89-2,99 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,75 (2H, s), 7,49 (1H, td, J = 8,1 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,64-7,73 (2H, m), 7,77-7,86 (2H, m), 8,60 (1H, s), 11,88 (1H, s).

Procedimiento 2:

Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-2-etil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzocitrilo (rendimiento 70%) en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, mediante el uso de (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-propionamido-2-heptenoato de metilo en lugar del (Z)-3-acetamido-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-heptenoato de metilo en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,18 (3H, t, J = 7 Hz), 1,35-1,46 (2H, m), 1,62-1,74 (2H, m), 2,32 (2H, q, J = 7 Hz), 2,69 (2H, t, J = 8 Hz), 3,96 (2H, s), 4,00 (3H, s), 7,47 (1H, td, J = 8,1 Hz), 7,61-7,70 (2H, m), 7,37-7,82 (3H, m), 8,53 (2H, s), 8,69 (1H, s).

Procedimiento 3:

Se obtuvo 5-[[6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il]metil]-6-butil-2-etil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (rendimiento 60%) en forma de un aceite viscoso incoloro de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-[[5-[[4-butil-2-etil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il]benzocitrilo en lugar del 2-[[5-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il]benzocitrilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1.

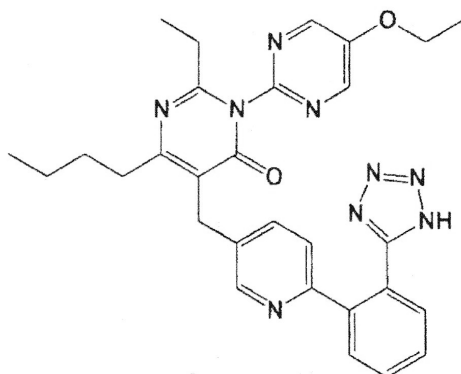
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,18 (3H, t, J = 7 Hz), 1,34-1,47 (2H, m), 1,60-1,75 (2H, m), 2,32 (2H, q, J = 7 Hz), 2,70 (2H, t, J = 8 Hz), 3,96 (2H, s), 4,01 (3H, s), 7,29-7,38 (1H, m), 7,43-7,60 (3H, m), 7,76 (1H, td, J = 8 Hz), 8,18 (1H, s), 8,54 (2H, s), 8,81 (1H, br s).

Ejemplo 4

Producción de 5-[[6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il]metil]-6-butil-2-etil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona

[Fórmula química 11]



Procedimiento 1:

Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzocitrilo (rendimiento 80%) en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 3, mediante el uso de 2-amino-5-etoxipirimidina en el Procedimiento 2 del Ejemplo 3 en lugar de 2-amino-5-metoxipirimidina en el Procedimiento 2 del Ejemplo 3.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,18 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37-1,47 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 1,62-1,72 (2H, m), 2,32 (2H, q, J = 7 Hz), 2,66-2,72 (2H, m), 3,97 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7 Hz), 7,47 (1H, t, J = 8 Hz), 7,64-7,69 (2H, m), 7,74-7,83 (3H, m), 8,51 (2H, s), 8,70 (1H, d, J = 2 Hz).

10 Procedimiento 2:

Se obtuvo 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-etil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (rendimiento 75%) en forma de un aceite viscoso incoloro de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzocitrilo en lugar del 2-{5-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzocitrilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1.

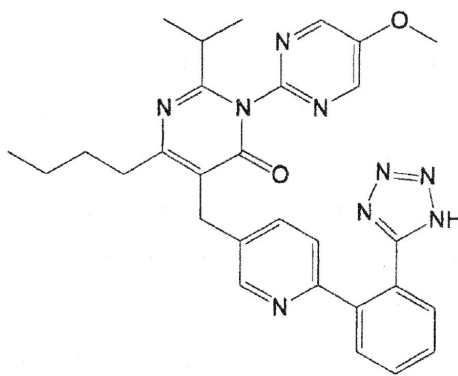
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,18 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36-1,47 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 1,61-1,74 (2H, m), 2,33 (2H, q, J = 7 Hz), 2,70 (2H, t, J = 8 Hz), 3,97 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8 Hz), 7,47-7,60 (3H, m), 7,78 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 8,20-8,28 (1H, m), 8,51 (2H, s), 8,64 (1H, s).

20 **Ejemplo 5**

Producción de 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-isopropil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona

[Fórmula química 12]



25 Procedimiento 1:

Se obtuvo (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-isobutilamido-2-heptenoato de metilo (rendimiento 49%) en forma de un aceite de color pardo de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 1 del Ejemplo 3, mediante el uso de cloruro de isobutilo en lugar del cloruro de propionilo en el Procedimiento 1 del Ejemplo 3.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,90 (3H, t, J = 7 Hz), 1,25 (6H, d, J = 7 Hz), 1,33-1,55 (4H, m), 2,49-2,63 (1H, m), 2,90-2,99 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,75 (2H, s), 7,49 (1H, td, J = 8,1 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,64-7,73 (2H, m), 7,79 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 8,61 (1H, d, J = 1 Hz), 11,90 (1H, s).

Procedimiento 2:

Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-2-isopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzocitrilo (rendimiento 55%) en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, mediante el uso de (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-isobutilamido-2-heptenoato de metilo en lugar del (Z)-3-acetamido-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-heptenoato de metilo en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,20 (6H, d, J = 7 Hz), 1,33-1,49 (2H, m), 1,62-1,75 (2H, m), 2,21-2,35 (1H, m), 2,89 (2H, t, J = 8 Hz), 3,95 (2H, s), 4,00 (3H, s), 7,46 (1H, td, J = 8,1 Hz), 7,61-7,70 (2H, m), 7,74-7,83 (3H, m), 8,53 (2H, s), 8,69 (1H, d, J = 1 Hz).

5 Procedimiento 3:

Se obtuvo 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-isopropil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (rendimiento 69%) en forma de un aceite viscoso incoloro de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-{5-{{4-butil-2-isopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il}metil}piridin-2-il}benzocitrilo en lugar del 2-{5-{{4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il}metil}piridin-2-il}benzocitrilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1.

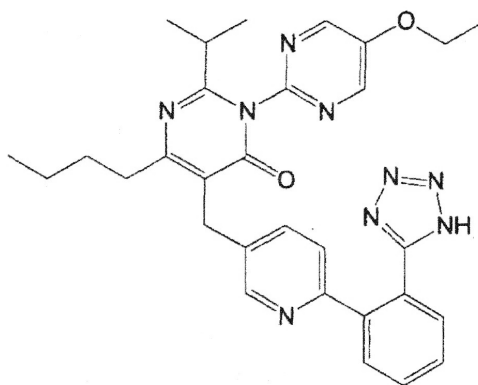
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,20 (6H, d, J = 7 Hz), 1,33-1,47 (2H, m), 1,60-1,75 (2H, m), 2,22-2,35 (1H, m), 2,70 (2H, t, J = 8 Hz), 3,95 (2H, s), 4,01 (3H, s), 7,33 (1H, d, J = 8 Hz), 7,45-7,57 (3H, m), 7,77 (1H, d, J = 7 Hz), 8,18 (1H, br s), 8,53 (2H, s), 8,61 (1H, s).

15 **Ejemplo 6**

Producción de 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropilpirimidin-4(3H)-ona

[Fórmula química 13]



20 Procedimiento 1:

Se obtuvo 2-{5-{{4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il}metil}piridin-2-il}benzocitrilo (rendimiento 79%) en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, mediante el uso de (Z)-2-{{6-(2-cianofenil)piridin-3-il}metil}-3-isobutilamido-2-heptenoato de metilo obtenido en el Procedimiento 1 del Ejemplo 5, en lugar del (Z)-3-acetamido-2-{{6-(2-cianofenil)piridin-3-il}metil}-2-heptenoato de metilo y 2-amino-5-etoxipirimidina en lugar de 2-amino-5-metoxipirimidina en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,19 (6H, d, J = 7 Hz), 1,35-1,45 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 1,63-1,74 (2H, m), 2,22-2,35 (1H, m), 2,69 (2H, t, J = 8 Hz), 3,95 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7 Hz), 7,46 (1H, td, J = 8,1 Hz), 7,62-7,70 (2H, m), 7,75-7,83 (3H, m), 8,50 (2H, s), 8,67-8,71 (1H, m).

Procedimiento 2:

Se obtuvo 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropilpirimidin-4(3H)-ona (rendimiento 99%) en forma de un aceite viscoso de color pardo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-{5-{{4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il}metil}piridin-2-il}benzocitrilo, en lugar del 2-{5-{{4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il}metil}piridin-2-il}benzocitrilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1.

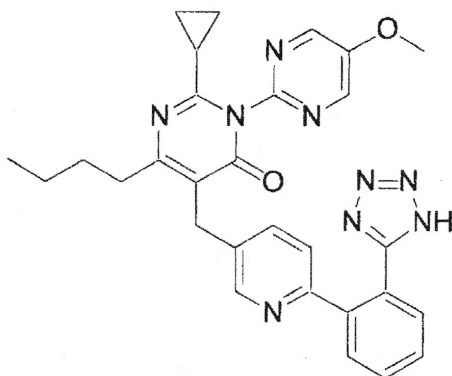
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,20 (6H, d, J = 7 Hz), 1,35-1,46 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 1,63-1,75 (2H, m), 2,22-2,35 (1H, m), 2,71 (2H, t, J = 8 Hz), 3,96 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7 Hz), 7,37-7,45 (1H, m), 7,48-7,63 (3H, m), 7,81 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 8,25-8,33 (1H, m), 8,51 (2H, s), 8,67 (1H, s).

5 Ejemplo 7

Producción de 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclopropil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona

[Fórmula química 14]



10 Procedimiento 1:

Se obtuvo (Z)-2-{{6-(2-cianofenil)piridin-3-il}metil}-3-(ciclopropanocarboxamida)-2-heptenoato de metilo (rendimiento 69%) en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 1 del Ejemplo 3, mediante el uso de cloruro de ciclopropano carbonilo en lugar del cloruro de propionilo en el Procedimiento 1 del Ejemplo 3.

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,78-0,98 (5H, m), 1,02-1,12 (2H, m), 1,31-1,65 (5H, m), 2,88-3,02 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,76 (3H, s), 7,50 (1H, t, J = 8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8 Hz), 7,63-7,74 (2H, m), 7,76-7,97 (2H, m), 8,61 (1H, s), 12,2 (1H, s).

Procedimiento 2:

20 Se obtuvo 2-{{5-{{4-butil-2-ciclopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il}metil}piridin-2-il}benzonitrilo (rendimiento 63%) en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, mediante el uso del (Z)-2-{{6-(2-cianofenil)piridin-3-il}metil}-3-(ciclopropanocarboxamida)-2-heptenoato de metilo en lugar del (Z)-3-acetamido-2-{{6-(2-cianofenil)piridin-3-il}metil}-2-heptenoato de metilo en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

25 0,82-0,87 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7 Hz), 1,07-1,15 (1H, m), 1,21-1,27 (2H, m), 1,32-1,41 (2H, m), 1,53-1,64 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 8 Hz), 3,94 (2H, s), 4,01 (3H, s), 7,44-7,49 (1H, m), 7,66 (2H, t, J = 8 Hz), 7,74-7,82 (3H, m), 8,56 (2H, s), 8,68 (1H, d, J = 2 Hz).

Procedimiento 3:

30 Se obtuvo 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclopropil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (rendimiento 100%) en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, mediante el uso del 2-{{5-{{4-butil-2-ciclopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il}metil}piridin-2-il}benzonitrilo en lugar del 2-{{5-{{4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il}metil}piridin-2-il}benzonitrilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1.

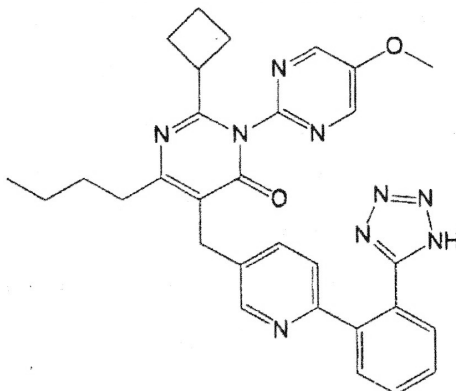
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

35 0,82-0,89 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7 Hz), 1,06-1,15 (1H, m), 1,21-1,27 (2H, m), 1,31-1,43 (2H, m), 1,56-1,67 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 8 Hz), 3,94 (2H, s), 4,01 (3H, s), 7,40 (1H, d, J = 8 Hz), 7,47-7,62 (3H, m), 7,75-7,82 (1H, m), 8,23-8,32 (1H, m), 8,56 (1H, s), 8,85 (1H, s).

Ejemplo 8

Producción de 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclobutil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona

[Fórmula química 15]



5

Procedimiento 1:

Se obtuvo (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-(ciclobutanocarboxamida)-2-heptenoato de metilo (rendimiento 72%) en forma de un aceite de color pardo de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 1 del Ejemplo 1, mediante el uso de cloruro de ciclobutano carbonilo en lugar del cloruro de propionilo en el Procedimiento 1 del Ejemplo 3.

10

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,91 (3H, t, J = 7 Hz), 1,33-1,54 (4H, m), 2,19-2,44 (6H, m), 2,95 (2H, t, J = 8 Hz), 3,12-3,25 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,75 (2H, s), 7,49 (1H, td, J = 8,1 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,64-7,73 (2H, m), 7,76-7,86 (2H, m), 8,60 (1H, s), 11,78 (1H, s).

15

Procedimiento 2:

Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzoni-trilo (rendimiento 65%) en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, mediante el uso del (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-(ciclobutanocarboxamida)-2-heptenoato de metilo en lugar del (Z)-3-acetamido-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-heptenoato de metilo en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1.

20

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,96 (3H, t, J = 7 Hz), 1,34-1,51 (2H, m), 1,65-1,83 (6H, m), 2,36-2,51 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 8 Hz), 3,07-3,17 (1H, m), 3,96 (2H, s), 4,00 (3H, s), 7,46 (1H, td, J = 8,1 Hz), 7,61-7,70 (2H, m), 7,73-7,82 (3H, m), 8,52 (2H, s), 8,69 (1H, d, J = 1 Hz).

25

Procedimiento 3:

Se obtuvo 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclobutil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (rendimiento 74%) en forma de un aceite viscoso incoloro de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, mediante el uso del 2-{5-[[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzoni-trilo en lugar del 2-{5-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzoni-trilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1.

30

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

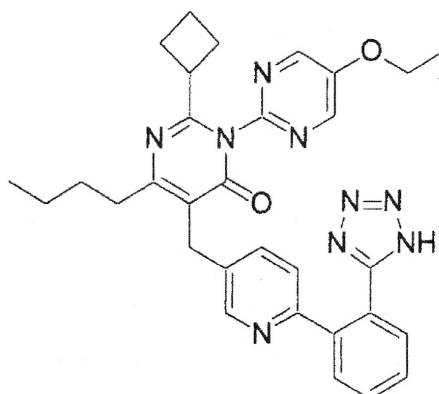
0,95 (3H, t, J = 7 Hz), 1,34-1,50 (2H, m), 1,65-1,83 (6H, m), 2,37-2,51 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 8 Hz), 3,04-3,20 (1H, m), 3,96 (2H, s), 4,01 (3H, s), 7,31 (1H, d, J = 8 Hz), 7,45-7,56 (3H, m), 7,76 (1H, d, J = 8 Hz), 8,16 (1H, br s), 8,52 (2H, s), 8,59 (1H, s).

35

Ejemplo 9

Producción de 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclobutil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona

[Fórmula química 16]



Procedimiento 1:

- 5 Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo (rendimiento 89%) en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, mediante el uso de (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-(ciclobutanocarboxamida)-2-heptenoato de metilo obtenido en el Procedimiento 1 del Ejemplo 8, en lugar del (Z)-3-acetamido-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-heptenoato de metilo y 2-amino-5-etoxipirimidina en lugar de 2-amino-5-metoxipirimidina el Procedimiento 3 del Ejemplo 1.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,96 (3H, t, J = 7 Hz), 1,39-1,47 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 1,61-1,84 (6H, m), 2,36-2,61 (2H, m), 2,67-2,75 (2H, m), 3,03-3,16 (1H, m), 3,96 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,62-7,70 (2H, m), 7,72-7,83 (3H, m), 8,49 (2H, s), 8,69 (1H, d, J = 2 Hz).

Procedimiento 2:

- 15 Se obtuvo 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il]metil}-6-butil-2-ciclobutil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (rendimiento 99%) en forma de un aceite viscoso de color pardo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en lugar del 2-{5-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1.

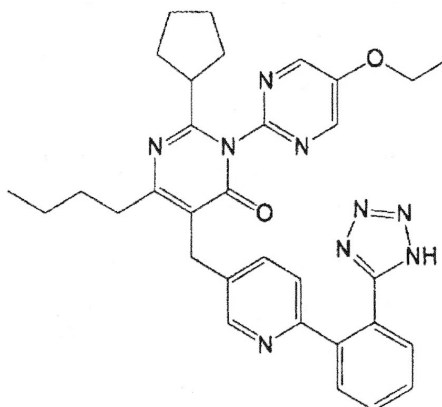
20 RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,95 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36-1,47 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 1,63-1,85 (6H, m), 2,37-2,50 (2H, m), 2,73 (2H, t, J = 8 Hz), 3,07-3,18 (1H, m), 3,97 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8 Hz), 7,48-7,62 (3H, m), 7,76-7,82 (1H, m), 8,24-8,31 (1H, m), 8,49 (2H, s), 8,66 (1H, s).

Ejemplo 10

- 25 Producción de 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il]metil}-6-butil-2-ciclopentil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona

[Fórmula química 17]



Procedimiento 1:

Se obtuvo (Z)-2-{{[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil}-3-(ciclopentanocarboxamido)-2-heptenoato de metilo (rendimiento 44%) en forma de un aceite de color pardo de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 1 del Ejemplo 3, mediante el uso de cloruro de ciclopentano carbonilo en lugar del cloruro de propionilo en el Procedimiento 1 del Ejemplo 3.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,90 (3H, t, J = 7 Hz), 1,33-2,03 (12H, m), 2,70-2,82 (1H, m), 2,89-2,99 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,75 (2H, s), 7,49 (1H, td, J = 8,1 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,64-7,73 (2H, m), 7,76-7,86 (2H, m), 8,60 (1H, s), 11,89 (1H, s).

Procedimiento 2:

Se obtuvo 2-{{5-{{[4-butil-2-ciclopentil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}benzonitrilo (rendimiento 57%) en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, mediante el uso de (Z)-2-{{[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil}-3-(ciclopentanocarboxamido)-2-heptenoato de metilo en lugar del (Z)-3-acetamido-2-{{[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil}-2-heptenoato de metilo y 2-amino-5-etoxipirimidina en lugar de la 2-amino-5-metoxipirimidina en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,34-1,54 (7H, m), 1,60-1,80 (6H, m), 1,90-2,03 (2H, m), 2,42-2,48 (1H, m), 2,64-2,70 (2H, m), 3,95 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7 Hz), 7,47 (1H, td, J = 8,1 Hz), 7,63-7,69 (2H, m), 7,77 (2H, dd, J = 8,1 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 8,51 (2H, s), 8,69 (1H, d, J = 2 Hz).

Procedimiento 3:

Se obtuvo 5-{{[6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il]metil}-6-butil-2-ciclopentil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (rendimiento 40%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-{{5-{{[4-butil-2-ciclopentil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}benzonitrilo en lugar del 2-{{5-{{[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}benzonitrilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1.

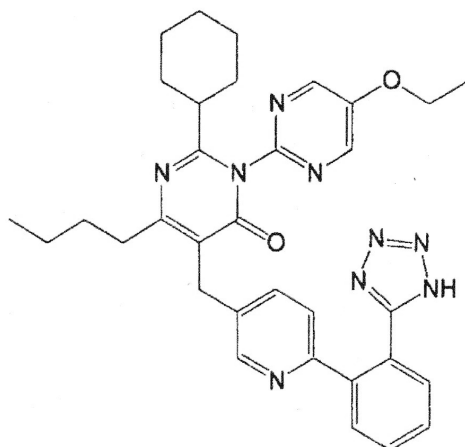
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,52 (3H, t, J = 7 Hz), 1,57-1,78 (8H, m), 1,81-1,93 (5H, m), 2,70 (2H, t, J = 8 Hz), 3,94 (2H, s), 4,23 (2H, q, J = 7 Hz), 7,38 (1H, td, J = 9 Hz), 7,47-7,62 (3H, m), 7,78 (1H, d, J = 8 Hz), 8,22-8,29 (1H, m), 8,52 (2H, s), 8,65 (1H, s).

Ejemplo 11

Producción de 5-{{[6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il]metil}-6-butil-2-ciclohexil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona

[Fórmula química 18]



Procedimiento 1:

5 Se obtuvo (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-(ciclohexanocarboxamido)-2-heptenoato de metilo (rendimiento 52%) en forma de un aceite de color pardo de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 1 del Ejemplo 3, mediante el uso de cloruro de ciclohexano carbonilo en lugar del cloruro de propionilo en el Procedimiento 1 del Ejemplo 3.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

10 0,90 (3H, t, J = 7 Hz), 1,16-2,03 (14H, m), 2,45-2,59 (1H, m), 2,89-2,98 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,75 (2H, s), 7,49 (2H, td, J = 8,1 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,63-7,74 (2H, m), 7,76-7,86 (2H, m), 8,61 (1H, s), 11,84 (1H, br s).

Procedimiento 2:

15 Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-2-ciclohexil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzocitrilo (rendimiento 80%) en forma de un sólido de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, mediante el uso de (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-(ciclohexanocarboxamido)-2-heptenoato de metilo en lugar del (Z)-3-acetamido-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-heptenoato de metilo y 2-amino-5-etoxipirimidina en lugar de la 2-amino-5-metoxipirimidina en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

20 0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,16-1,91 (17H, m), 2,65-2,71 (2H, m), 3,95 (2H, s), 4,23 (2H, q, J = 7 Hz), 7,47 (1H, td, J = 8,1 Hz), 7,63-7,68 (2H, m), 7,75-7,82 (3H, m), 8,51 (2H, s), 8,69 (1H, d, J = 1 Hz).

Procedimiento 3:

25 Se obtuvo 5-[[6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il]metil]-6-butil-2-ciclohexil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (rendimiento 58%) en forma de un aceite viscoso incoloro de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-ciclohexil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzocitrilo en lugar del 2-{5-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzocitrilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

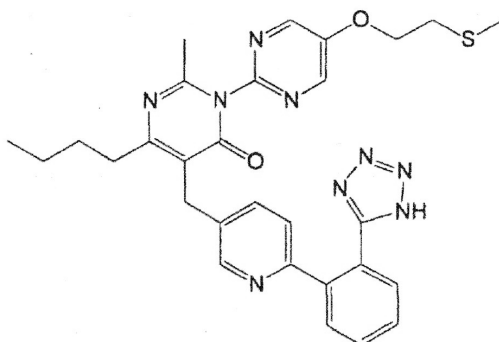
30 0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 1,61-1,82 (8H, m), 1,90-2,05 (5H, m), 2,46 (2H, t, J = 8 Hz), 2,69 (2H, t, J = 7 Hz), 3,95 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8 Hz), 7,47-7,62 (3H, m), 7,79 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 8,22-8,31 (1H, m), 8,51 (2H, s), 8,65 (1H, s).

Ejemplo 12

Producción de 5-[[6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il]metil]-6-butil-2-metil-3-{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il}pirimidin-4(3H)-ona

35

[Fórmula química 19]



Procedimiento 1:

5 Se obtuvo 2-{{5-{{4-butil-2-metil-1-{{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il}metil}piridin-2-il}benzonitrilo (rendimiento 64%) en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, mediante el uso de 5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidina en lugar de 2-amino-5-metoxipirimidina en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

10 0,95 (3H, t, J = 7 Hz), 1,33-1,48 (2H, m), 1,57-1,73 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,67 (2H, t, J = 8 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7 Hz), 3,97 (2H, s), 4,33 (2H, t, J = 7 Hz), 7,47 (1H, t, J = 8 Hz), 7,62-7,70 (2H, m), 7,73-7,83 (3H, m), 8,55 (2H, s), 8,70 (1H, s).

Procedimiento 2:

15 Se obtuvo 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-metil-3-{{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il}pirimidin-4(3H)-ona (rendimiento 80%) en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-{{5-{{4-butil-2-metil-1-{{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il}metil}piridin-2-il}benzonitrilo en lugar del 2-{{5-{{4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il}metil}piridin-2-il}benzonitrilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

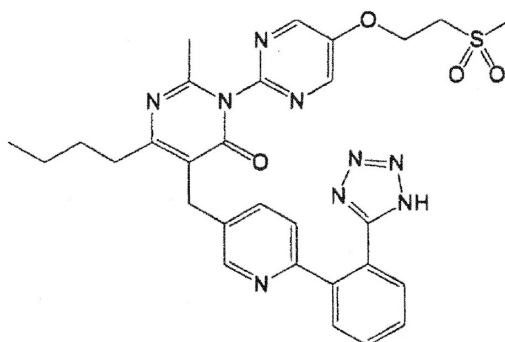
20 0,82-1,00 (3H, m), 1,33-1,47 (2H, m), 1,55-1,73 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,55-2,76 (2H, m), 2,95 (2H, t, J = 7 Hz), 3,82-4,03 (2H, m), 4,33 (2H, t, J = 7 Hz), 7,07-7,33 (1H, m), 7,35-7,57 (3H, m), 7,59-7,80 (1H, m), 7,85-8,15 (1H, m), 8,47-8,82 (1H, m), 8,55 (2H, s).

Ejemplo 13

Producción de 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-metil-3-{{5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-il}pirimidin-4(3H)-ona

25

[Fórmula química 20]



30 Se agregaron una solución en metanol (0,4 ml) de peróxido de hidrógeno (solución al 30% , 24 mg, 0,211 mmol) y una solución en metanol (0,4 ml) de cloruro de tántalo (1,5 mg, 0,0042 mmol) a una solución en metanol (1,0 ml) de la 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-metil-3-{{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il}pirimidin-4(3H)-ona (24 mg, 0,042 mmol) obtenida en el Ejemplo 12. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y, a

continuación, se separó el disolvente por destilación. Los residuos resultantes se sometieron a cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo : metanol : trietanolamina = 4 : 1 : 0,4), obteniéndose 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-metil-3-{5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-il}pirimidin-4(3H)-ona (24 mg, 93%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido.

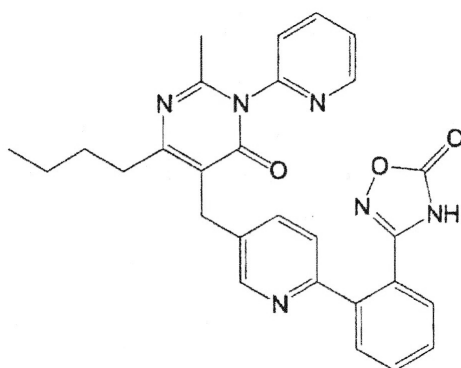
5 RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,34-1,47 (2H, m), 1,54-1,71 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 8 Hz), 3,09 (3H, s), 3,55 (2H, t, J = 5 Hz), 3,93 (2H, s), 4,64 (2H, t, J = 5 Hz), 7,10-7,24 (1H, m), 7,31-7,56 (3H, m), 7,65-7,77 (1H, m), 7,92-8,04 (1H, m), 8,45-8,53 (1H, m), 8,59 (2H, s).

Ejemplo 14

10 Producción de 3-{2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Fórmula química 21]



Procedimiento 1:

15 Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzoniitrilo (rendimiento: 61%) de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-aminopiridina en lugar de 2-amino-5-metoxipirimidina en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

20 0,95 (3H, t, J = 7 Hz), 1,43 (2H, sextet, J = 8 Hz), 1,61-1,69 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,66-2,70 (2H, m), 3,97 (2H, s), 7,36-7,50 (3H, m), 7,65-7,69 (2H, m), 7,76-7,81 (3H, m), 7,93 (1H, m), 8,67-8,70 (2H, m).

Procedimiento 2:

25 Se agregó bicarbonato sódico (2,02 mg, 24,0 mmol) a una solución en dimetil sulfóxido (20 ml) de hidrocloreuro de hidroxil amina (1,42 g, 20,4 mmol), y la solución de reacción se agitó a 40°C durante 1 hora. La solución de reacción se agregó a una solución en dimetil sulfóxido (3 ml) de 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzoniitrilo (430 mg, 0,987 mmol), y se agitó a 90°C durante 19 horas. A la solución de reacción se agregó agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró en vacío. Los residuos obtenidos se sometieron a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo), obteniéndose 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida (430 mg, 93%) en forma de un sólido de color blanco.

30 Procedimiento 3:

35 Se agregaron 1,1'-carbonil dimidazol (490 mg, 3,02 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-5-eno (460 mg, 3,02 mmol) a una solución en dimetilformamida (25 ml) de 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida (430 mg, 0,918 mmol), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Una vez completada la reacción, a la solución de reacción se agregó agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró en vacío. Los residuos obtenidos se sometieron a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo), obteniéndose 3-{2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (160 mg, 35%, rendimiento en 2 etapas) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

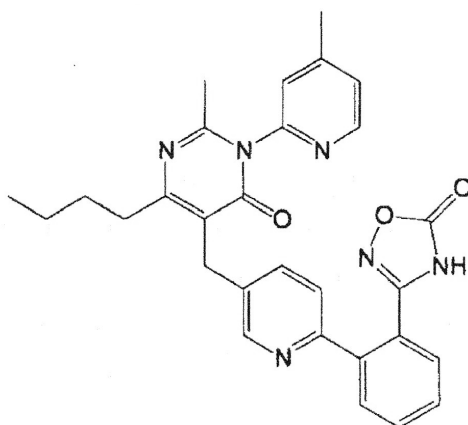
40 RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,42 (2H, sextet, J = 8 Hz), 1,60-1,68 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,64-2,68 (2H, m), 3,93 (2H, s), 7,33-7,56 (6H, m), 7,74-7,77 (2H, m), 7,95 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 8,45 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 4 Hz).

Ejemplo 15

5 Producción de 3-{2-[5-{{[4-butil-2-metil-1-(4-metilpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Fórmula química 22]



Procedimiento 1:

10 Se obtuvo 2-{5-{{[4-butil-2-metil-1-(4-metilpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}benzocitrilo (rendimiento: 61%) de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-amino-4-metilpiridina en lugar de 2-amino-5-metoxipirimidina en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

15 0,95 (3H, t, J = 7 Hz), 1,42 (2H, sextet, J = 8 Hz), 1,60-1,69 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,45 (3H, m), 2,66-2,70 (2H, m), 3,96 (2H, s), 7,19 (1H, s), 7,24-7,27 (2H, m), 7,48 (1H, m), 7,65-7,69 (2H, m), 7,76-7,82 (2H, m), 8,51 (1H, d, J = 5 Hz), 8,70 (1H, s).

Procedimiento 2:

20 Se obtuvo 2-{5-{{[4-butil-2-metil-1-(4-metilpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-{{[4-butil-2-metil-1-(4-metilpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}benzocitrilo en lugar de 2-{5-{{[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}benzocitrilo en el Procedimiento 2 del Ejemplo 14.

Procedimiento 3:

25 Se obtuvo 3-{2-[5-{{[4-butil-2-metil-1-(4-metilpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento 45%, rendimiento en 2 etapas) en forma de un aceite de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-{{[4-butil-2-metil-1-(4-metilpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida en lugar de 2-{5-{{[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida en el Procedimiento 3 del Ejemplo 14.

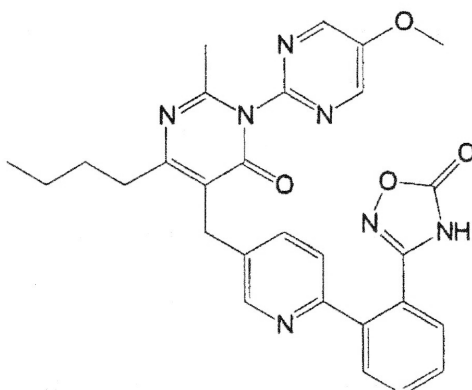
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

30 0,95 (3H, t, J = 7 Hz), 1,42 (2H, sextet, J = 8 Hz), 1,61-1,69 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,65-2,69 (2H, m), 3,94 (2H, s), 7,21 (1H, s), 7,24-7,28 (2H, m), 7,37-7,60 (3H, m), 7,78 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,85 (1H, d, J = 7 Hz), 8,50-8,51 (2H, m).

Ejemplo 16

35 Producción de 3-{2-[5-{{[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Fórmula química 23]



Procedimiento 1:

- 5 Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxi-bencimidamida de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}venzonitrilo obtenido en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, en lugar del 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en el Procedimiento 2 del Ejemplo 14.

Procedimiento 2:

- 10 Se obtuvo 3-{2-{5-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento 48%, rendimiento en 2 etapas) en forma de un compuesto amorfo incoloro de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxi-bencimidamida, en lugar de 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxi-bencimidamida en el Procedimiento 3 del Ejemplo 14.

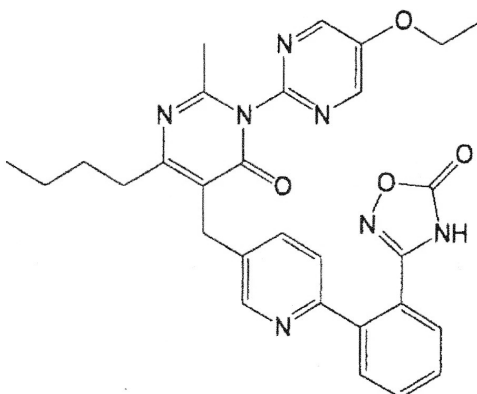
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,43 (2H, quint., J = 8 Hz), 1,61-1,68 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,65-2,69 (2H, m), 3,95 (2H, s), 4,01 (3H, s), 7,36-7,69 (4H, m), 7,76-7,86 (2H, m), 8,51 (1H, br), 8,54 (2H, s).

Ejemplo 17

- 20 Producción de 3-{2-{5-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Fórmula química 24]



Procedimiento 1:

- 25 Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxi-bencimidamida de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 14, me-

diante el uso de 2-{5-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}venzonitrilo obtenido en el Procedimiento 1 del Ejemplo 2, en lugar del 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en el Procedimiento 2 del Ejemplo 14.

Procedimiento 2:

- 5 Se obtuvo 3-{2-{5-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento 18%, rendimiento en 2 etapas) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida, en lugar de 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida en el Procedimiento 3 del Ejemplo 14.

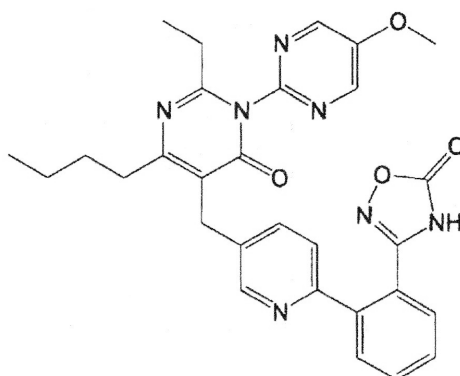
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,95 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38-1,48 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 1,62-1,68 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,66-2,70 (2H, m), 3,95 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7 Hz), 7,38-7,61 (4H, m), 7,79 (1H, d, J = 7 Hz), 7,90 (1H, d, J = 7 Hz), 8,51 (2H, s), 8,54 (1H, s).

15 Ejemplo 18

Producción de 3-{2-{5-[[4-butil-2-etil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Fórmula química 25]



20 Procedimiento 1:

- Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-2-etil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-etil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}venzonitrilo obtenido en el Procedimiento 2 del Ejemplo 3, en lugar del 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en el Procedimiento 2 del Ejemplo 14.

Procedimiento 2:

- Se obtuvo 3-{2-{5-[[4-butil-2-etil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento 53%, rendimiento en 2 etapas) en forma de un compuesto amorfo de color blanco de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-etil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida, en lugar de 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida en el Procedimiento 3 del Ejemplo 14.

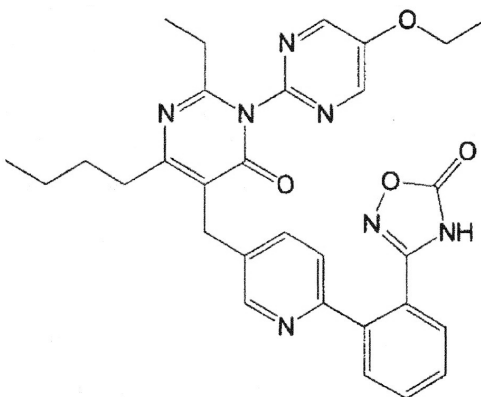
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

- 35 0,95 (3H, t, J = 7 Hz), 1,18 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36-1,50 (2H, m), 1,61-1,75 (2H, m), 2,32 (2H, q, J = 7 Hz), 2,71 (2H, t, J = 8 Hz), 3,95 (2H, s), 4,00 (3H, s), 4,79 (1H, br s), 7,38 (1H, d, J = 8 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,59 (1H, td, J = 8,2 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 8,52-8,55 (3H, m).

Ejemplo 19

Producción de 3-{2-{5-[[4-butil-2-etil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Fórmula química 26]



5

Procedimiento 1:

Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-2-etil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-etil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo obtenido en el Procedimiento 1 del Ejemplo 4, en lugar del 2-{5-[[4-butil-2-etil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en el Procedimiento 2 del Ejemplo 14.

10

Procedimiento 2:

Se obtuvo 3-{2-{5-[[4-butil-2-etil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento 73%, rendimiento en 2 etapas) en forma de un compuesto amorfo de color blanco de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-etil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida, en lugar de 2-{5-[[4-butil-2-etil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida en el Procedimiento 3 del Ejemplo 14.

15

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,18 (3H, t, J = 7 Hz), 1,34-1,47 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 1,60-1,74 (2H, m), 2,32 (2H, q, J = 7 Hz), 2,70 (2H, t, J = 8 Hz), 3,94 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8 Hz), 7,41-7,61 (3H, m), 7,77 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 8,48-8,53 (3H, m).

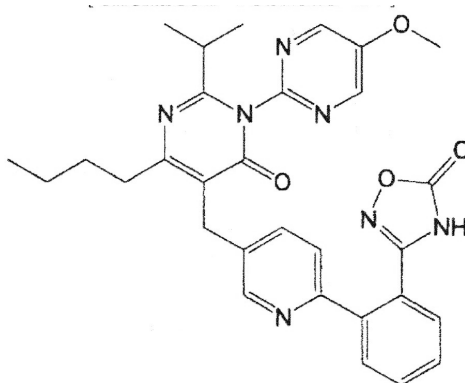
20

Ejemplo 20

Producción de 3-{2-{5-[[4-butil-2-isopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

25

[Fórmula química 27]



Procedimiento 1:

5 Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-2-isopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxi-bencimidamida de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-isopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo obtenido en el Procedimiento 2 del Ejemplo 5, en lugar del 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en el Procedimiento 2 del Ejemplo 14.

Procedimiento 2:

10 Se obtuvo 3-{2-{5-[[4-butil-2-isopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento 60%, rendimiento en 2 etapas) en forma de un compuesto amorfo de color blanco de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-isopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxi-bencimidamida, en lugar de 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxi-bencimidamida en el Procedimiento 3 del Ejemplo 14.

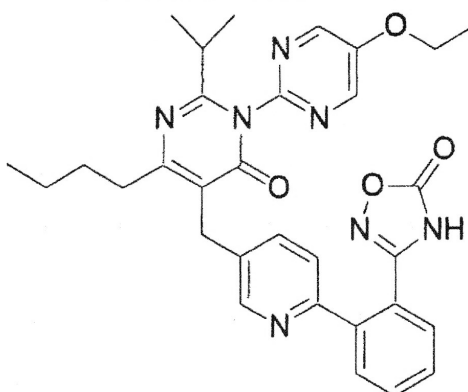
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

15 0,95 (3H, t, J = 7 Hz), 1,19 (6H, t, J = 7 Hz), 1,31-1,49 (2H, m), 1,60-1,75 (2H, m), 2,23-2,35 (1H, m), 2,70 (2H, t, J = 8 Hz), 3,93 (2H, s), 4,00 (3H, s), 7,36 (1H, d, J = 8 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 7,1 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 7,1 Hz), 7,57 (1H, td, J = 8,1 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 8,50 (1H, d, J = 2 Hz), 8,53 (2H, s).

Ejemplo 21

20 Producción de 3-{2-{5-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Fórmula química 28]



Procedimiento 1:

25 Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxi-bencimidamida de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo obtenido en el Procedimiento 1 del Ejemplo 6, en lugar del 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en el Procedimiento 2 del Ejemplo 14.

Procedimiento 2:

30 Se obtuvo 3-{2-{5-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento 66%, rendimiento en 2 etapas) en forma de un compuesto amorfo de color blanco de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxi-bencimidamida, en lugar de 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxi-bencimidamida en el Procedimiento 3 del Ejemplo 14.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

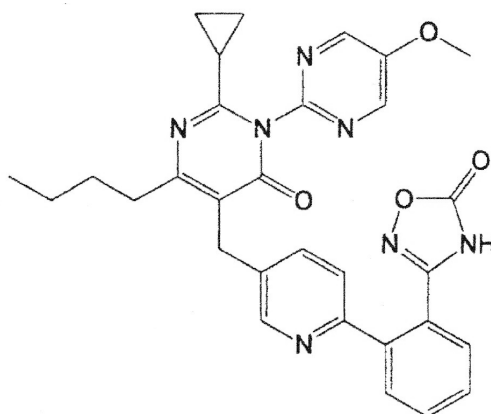
0,95 (3H, t, J = 7 Hz), 1,20 (6H, t, J = 7 Hz), 1,36-1,46 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 1,62-1,74 (2H, m), 2,23-2,35 (1H, m), 2,72 (2H, t, J = 8 Hz), 3,94 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7 Hz), 7,40 (1H, d, J = 9 Hz), 7,46

(1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,52 (1H, td, J = 8,2 Hz), 7,61 (1H, td, J = 8,2 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 8,51 (2H, s), 8,58 (1H, d, J = 2 Hz).

Ejemplo 22

5 Producción de 3-{2-{5-[[4-butil-2-ciclopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Fórmula química 29]



Procedimiento 1:

10 Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-2-ciclopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-ciclopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzocitrilo obtenido en el Procedimiento 2 del Ejemplo 7, en lugar del 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzocitrilo en el Procedimiento 2 del Ejemplo 14.

Procedimiento 2:

15 Se obtuvo 3-{2-{5-[[4-butil-2-ciclopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento 84%, rendimiento en 2 etapas) en forma de un compuesto amorfo de color blanco de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-ciclopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida, en lugar de 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida en el Procedimiento 3 del Ejemplo 14.

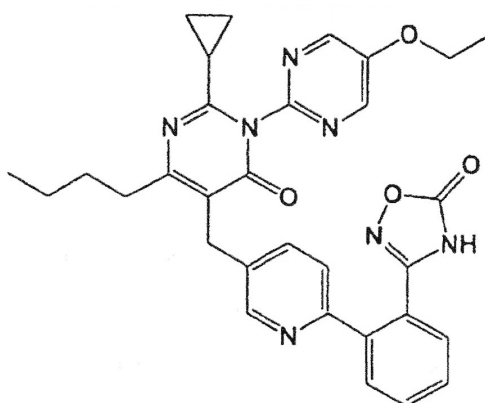
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

25 0,81-0,89 (2H, m), 0,93 (3H, t, J = 7 Hz), 1,06-1,15 (1H, m), 1,24 (2H, t, J = 4 Hz), 1,32-1,44 (2H, m), 1,55-1,67 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 8 Hz), 3,92 (2H, s), 4,00 (3H, s), 7,37 (1H, d, J = 8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 7,59 (1H, td, J = 8,1 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,89 (1H, d, J = 7 Hz), 8,52 (1H, d, J = 2 Hz), 8,56 (2H, s).

Ejemplo 23

Producción de 3-{2-{5-[[4-butil-2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Fórmula química 30]



Procedimiento 1:

5 Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo (rendimiento: 65%) en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-amino-5-etoxipirimidina, en lugar 2-amino-5-metoxipirimidina y (Z)-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-(ciclopropanocarboxamida)-2-heptenoato de metilo en lugar de (Z)-3-acetamido-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-heptenoato de metilo en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

10 0,79-0,87 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 8 Hz), 1,09-1,16 (1H, m), 1,18-1,29 (2H, m), 1,30-1,43 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 1,54-1,66 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 8 Hz), 3,94 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7 Hz), 7,47 (1H, t, J = 8 Hz), 7,57-7,69 (2H, m), 7,71-7,83 (3H, m), 8,54 (2H, s), 8,68 (1H, s).

Procedimiento 2:

15 Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-2-ciclopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo, en lugar de 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}venzonitrilo en el Procedimiento 2 del Ejemplo 14.

Procedimiento 3:

20 Se obtuvo 3-{2-{5-[[4-butil-2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento: 38%, rendimiento en 2 etapas) en forma de un polvo cristalino incoloro de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida, en lugar de la 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida en el Procedimiento 3 del Ejemplo 14.

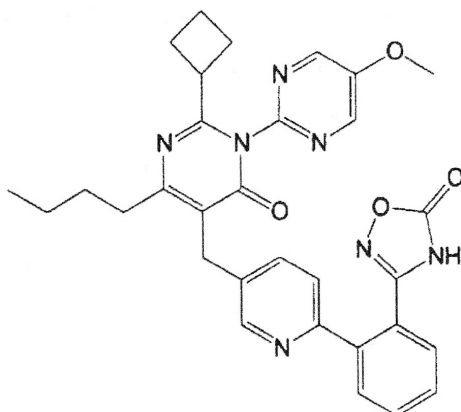
25 RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,76-0,87 (2H, m), 0,92 (3H, t, J = 7 Hz), 1,05-1,15 (1H, m), 1,16-1,28 (2H, m), 1,32-1,44 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 1,54-1,66 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 8 Hz), 3,91 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8 Hz), 7,38-7,50 (2H, m), 7,51-7,59 (1H, m), 7,71-7,86 (2H, m), 8,46 (1H, s), 8,54 (2H, s).

Ejemplo 24

30 Producción de 3-{2-{5-[[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Fórmula química 31]



Procedimiento 1:

- 5 Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxi-bencimidamida de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo obtenido en el Procedimiento 2 del Ejemplo 8, en lugar de 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-(1-piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en el Procedimiento 2 del Ejemplo 14.

Procedimiento 2:

- 10 Se obtuvo 3-{2-{5-[[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento: 65%, rendimiento en 2 etapas) en forma de un compuesto amorfo de color blanco de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxi-bencimidamida, en lugar de la 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-(1-piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxi-bencimidamida en el Procedimiento 3 del Ejemplo 14.

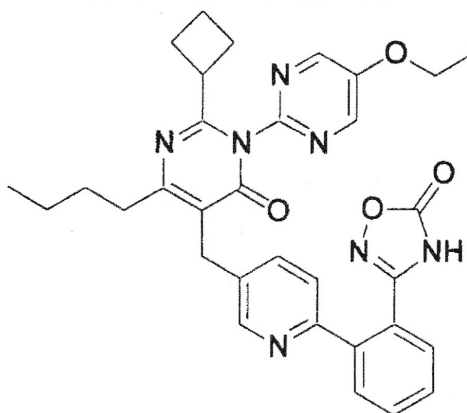
- 15 RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,96 (3H, t, J = 7 Hz), 1,35-1,51 (2H, m), 1,64-1,85 (6H, m), 2,37-2,53 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 8 Hz), 3,04-3,20 (1H, m), 3,94 (2H, s), 4,00 (3H, s), 7,34 (1H, d, J = 8 Hz), 7,39-7,44 (1H, m), 7,44-7,49 (1H, m), 7,51-7,59 (1H, m), 7,74-7,83 (2H, m), 8,48 (1H, d, J = 2 Hz), 8,52 (2H, s).

Ejemplo 25

- 20 Producción de 3-{2-{5-[[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Fórmula química 32]



Procedimiento 1:

- 25 Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxi-bezimidamida de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}ben-

zonitrilo obtenido en el Procedimiento 1 del Ejemplo 9, en lugar de 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-(1-piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en el Procedimiento 2 del Ejemplo 14.

Procedimiento 2:

5 Se obtuvo 3-{2-{5-[[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento: 48%, rendimiento en 2 etapas) en forma de un compuesto amorfo de color blanco de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida, en lugar de 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-(1-piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida en el Procedimiento 3 del Ejemplo 14.

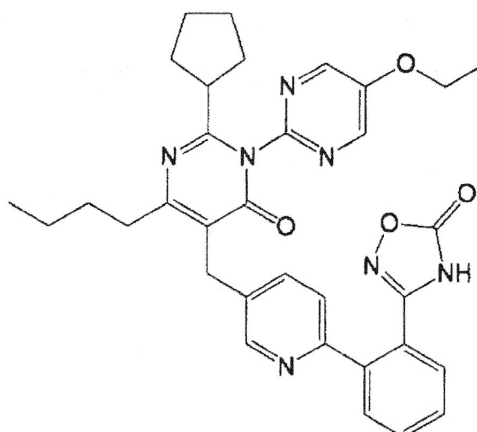
10 RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,97 (3H, t, J = 7 Hz), 1,35-1,47 (2H, m), 1,48-1,83 (9H, m), 2,38-2,52 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 8 Hz), 3,03-3,18 (1H, m), 3,95 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,61 (1H, td, J = 8,2 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 8,49 (2H, s), 8,58 (1H, d, J = 2 Hz).

15 Ejemplo 26

Producción de 3-{2-{5-[[4-butil-2-ciclopentil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Fórmula química 33]



20 Procedimiento 1:

Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-2-ciclopentil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-ciclopentil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo obtenido en el Procedimiento 2 del Ejemplo 10, en lugar de 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-(1-piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en el Procedimiento 2 del Ejemplo 14.

Procedimiento 2:

30 Se obtuvo 3-{2-{5-[[4-butil-2-ciclopentil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento: 56%, rendimiento en 2 etapas) en forma de un compuesto amorfo de color pardo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-ciclopentil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida, en lugar de 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-(1-piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida en el Procedimiento 3 del Ejemplo 14.

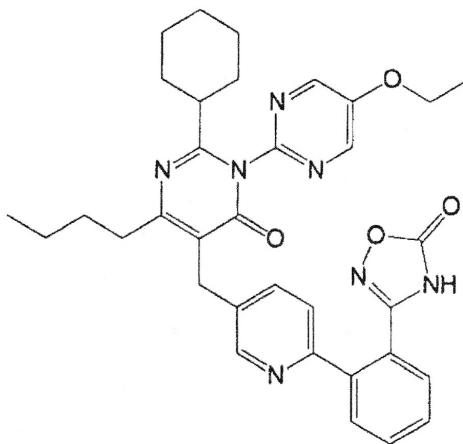
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

35 0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,32-1,57 (7H, m), 1,60-1,85 (6H, m), 1,90-2,06 (2H, m), 2,36-2,52 (1H, m), 2,68 (2H, t, J = 7 Hz), 3,93 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8 Hz), 7,40-7,60 (3H, m), 7,78 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2 Hz), 8,51 (2H, s).

Ejemplo 27

Producción de 3-{2-{5-[[4-butil-2-ciclohexil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Fórmula química 34]



5

Procedimiento 1:

Se obtuvo 2-{5-[[4-butil-2-ciclohexil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-ciclohexil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo obtenido en el Procedimiento 2 del Ejemplo 11, en lugar de 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-(1-piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en el Procedimiento 2 del Ejemplo 14.

10

Procedimiento 2:

Se obtuvo 3-{2-{5-[[4-butil-2-ciclohexil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento: 60%) en forma de un compuesto amorfo de color pardo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-ciclohexil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida, en lugar de 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-(1-piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida en el Procedimiento 3 del Ejemplo 14.

15

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,89-1,07 (5H, m), 1,34-1,94 (16H, m), 2,68 (2H, t, J = 8 Hz), 3,92 (2H, s), 4,23 (2H, q, J = 7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8 Hz), 7,39-7,49 (2H, m), 7,50-7,59 (1H, m), 7,74-7,83 (2H, m), 8,47 (1H, d, J = 2 Hz), 8,51 (2H, s).

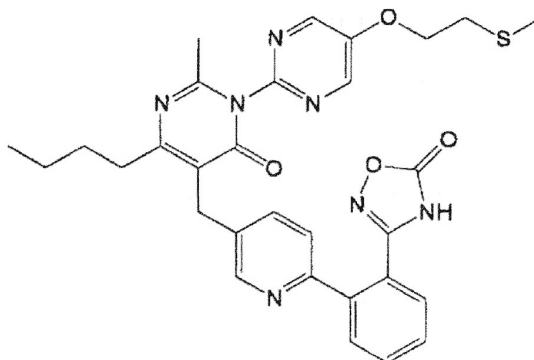
20

Ejemplo 28

Producción de 3-{2-{5-[[4-butil-2-metil-1-{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]-piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

25

[Fórmula química 35]



Procedimiento 1:

Se obtuvo 3-{2-{5-[[4-butil-2-metil-1-{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]-piridin-2-il}fenil}-N'-hidroxibencimidamida de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-metil-1-{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzocitrilo obtenido en el Procedimiento 1 del Ejemplo 12, en lugar de 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-(1-piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzocitrilo en el Procedimiento 2 del Ejemplo 14.

Procedimiento 2:

Se obtuvo 3-{2-{5-[[4-butil-2-metil-1-{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]-piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento: 56%, rendimiento en 2 etapas) en forma de un aceite de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{5-[[4-butil-2-metil-1-{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida, en lugar de 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-(1-piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida en el Procedimiento 3 del Ejemplo 14.

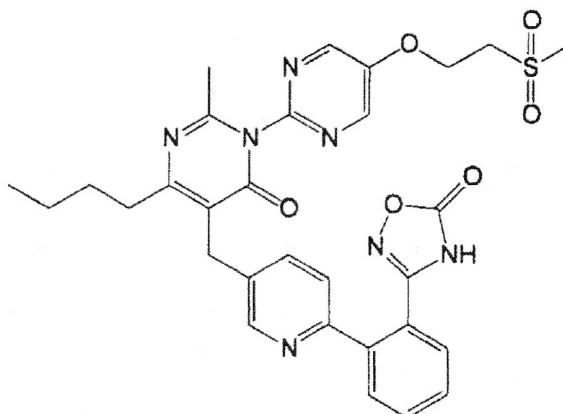
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,95 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,46 (2H, m), 1,50-1,70 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,68-2,71 (2H, m), 2,96 (2H, t, J = 7 Hz), 3,96 (2H, s), 4,33 (2H, t, J = 7 Hz), 7,40-7,62 (4H, m), 7,66-7,97 (2H, m), 8,55 (2H, s), 8,58 (1H, s).

Ejemplo 29

Producción de 3-{2-{5-[[4-butil-2-metil-1-{5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]-piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Fórmula química 36]



Se obtuvo 3-{2-{5-[[4-butil-2-metil-1-{5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]-piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento: 63%) en forma de un aceite incoloro de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Ejemplo 13, mediante el uso de 3-{2-{5-[[4-butil-2-metil-1-{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona obtenida en el Ejemplo 28.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

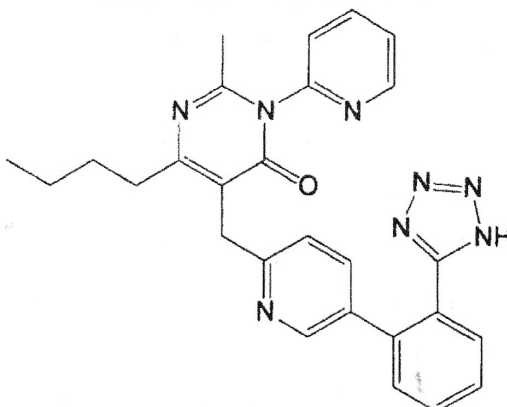
0,95 (3H, t, J = 7 Hz), 1,40-1,46 (2H, m), 1,65-1,70 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,67-2,71 (2H, m), 3,09 (2H, m), 3,53-3,55 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,63-4,66 (2H, m), 7,36-7,60 (4H, m), 7,74 (1H, d, J = 8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8 Hz), 8,59 (1H, s), 8,60 (2H, s).

Ejemplo 30

Producción de 5-[[5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il]metil]-6-butil-2-metil-3-(piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona

35

[Fórmula química 37]



Procedimiento 1:

5 Se obtuvo 2-[[5-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-oxoheptanoato de metilo (rendimiento: 69%) en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 1 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-[6-(bromometil)piridin-3-il]benzocianuro en lugar del 2-[5-(bromometil)piridin-3-il]benzocianuro en el Procedimiento 1 del Ejemplo 1.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

10 0,89 (3H, t, J = 7 Hz), 1,24-1,34 (2H, m), 1,54-1,61 (2H, m), 2,59-2,76 (2H, m), 3,37-3,55 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,37 (1H, t, J = 7 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8 Hz), 7,50 (2H, t, J = 7 Hz), 7,66-7,70 (1H, m), 7,78-7,83 (2H, m), 8,63 (1H, d, J = 2 Hz).

Procedimiento 2:

15 Se obtuvo (Z)-3-acetamido-2-[[5-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-heptenoato de metilo (rendimiento: 100%) en forma de un aceite de color amarillo de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-[[5-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-oxoheptanoato de metilo en lugar del 2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-3-oxoheptanoato de metilo en el Procedimiento 2 del Ejemplo 1.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

20 0,89 (3H, t, J = 7 Hz), 1,27-1,40 (2H, m), 1,47-1,59 (2H, m), 2,24 (3H, s), 3,14 (2H, t, J = 8 Hz), 3,78 (3H, s), 3,88 (2H, s), 7,42-7,56 (3H, m), 7,65-7,91 (3H, m), 8,63 (1H, s), 10,9 (1H, s).

Procedimiento 3

25 Se obtuvo 2-{6-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}benzocianuro (rendimiento: 35%) de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-aminopiridina en lugar de la 2-amino-5-metoxipirimidina y (Z)-3-acetamido-2-[[5-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-heptenoato de metilo en lugar del (Z)-3-acetamido-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-heptenoato de metilo en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

30 0,93 (3H, t, J = 7 Hz), 1,42 (2H, sextet., J = 8 Hz), 1,60-1,75 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,74-2,78 (2H, m), 4,17 (2H, s), 7,38-7,50 (5H, m), 7,67 (1H, m), 7,77-7,80 (2H, m), 7,93 (1H, m), 8,65 (1H, d, J = 2 Hz), 8,68 (1H, d, J = 3 Hz).

Procedimiento 4

35 Se obtuvo 5-[[5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il]metil]-6-butil-2-metil-3-(piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona (rendimiento: 79%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-[[6-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il]benzocianuro en lugar del 2-[[5-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il]benzocianuro en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1.

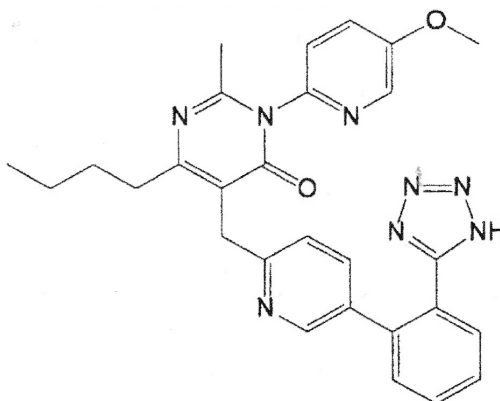
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,89 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30-1,35 (2H, m), 1,50-1,58 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,51-2,54 (2H, m), 3,75 (2H, s), 6,99 (1H, d, J = 8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8 Hz), 7,31-7,36 (3H, m), 7,48-7,56 (2H, m), 7,83-7,87 (2H, m), 7,97 (1H, s), 8,56 (1H, d, J = 4 Hz).

Ejemplo 31

- 5 Producción de 5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-(5-metoxipiridin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona

[Fórmula química 38]



Procedimiento 1:

- 10 Se obtuvo 2-{6-{{4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il}metil}piridin-3-il}benzotrilo (rendimiento: 65%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-amino-5-metoxipiridina en lugar de 2-amino-5-metoxipirimidina y el (Z)-3-acetamido-2-{{5-(2-cianofenil)piridin-2-il}metil}-2-heptenoato de metilo obtenido en el Procedimiento 2 del Ejemplo 30, en lugar del (Z)-3-acetamido-2-{{6-(2-cianofenil)piridin-3-il}metil}-2-heptenoato de metilo obtenido en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1.

- 15 RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,93 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37-1,46 (2H, m), 1,58-1,66 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,76 (2H, t, J = 8 Hz), 3,92 (3H, s), 4,16 (2H, s), 7,27-7,30 (1H, m), 7,38-7,49 (4H, m), 7,65-7,69 (1H, m), 7,77-7,79 (2H, m), 8,30 (1H, d, J = 3 Hz), 8,65 (1H, t, d = 2 Hz).

Procedimiento 2:

- 20 Se obtuvo 5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-(5-metoxipiridin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (rendimiento: 72%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-{6-{{4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il}metil}piridin-2-il}benzotrilo en lugar del 2-{5-{{4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il}metil}piridin-2-il}benzotrilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1.

- 25 RMN-¹H (CDCl₃) δ:

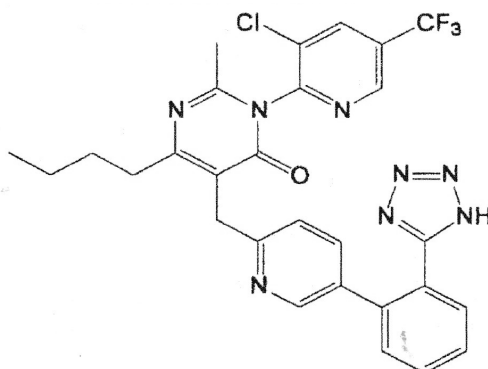
0,87 (3H, t, J = 7 Hz), 1,21-1,30 (2H, m), 1,40-1,48 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,38 (2H, t, J = 8 Hz), 3,60 (2H, s), 3,90 (3H, s), 7,02 (1H, d, J = 8 Hz), 7,14 (2H, dd, J = 8,2 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9 Hz), 7,34-7,38 (2H, m), 7,53-7,61 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 7 Hz), 7,90 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 3 Hz).

Ejemplo 32

- 30 Producción de 5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-metilpirimidin-4(3H)-ona

35

[Fórmula química 39]



Procedimiento 1:

5 Se obtuvo 2-{6-[[4-butil-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}benzonitrilo (rendimiento: 41%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-amino-3-cloro-5-(trifluorometil)piridina en lugar de la 2-amino-5-metoxipirimidina y el (Z)-3-acetamido-2-[[5-(2-cianofenil)piridin-2-il]metil]-2-heptenoato de metilo obtenido en el Procedimiento 2 del Ejemplo 30, en lugar del (Z)-3-acetamido-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-heptenoato de metilo obtenido en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,94 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37-1,47 (2H, m), 1,57-1,68 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,70-2,83 (2H, m), 4,19 (2H, s), 7,38 (1H, d, J = 8 Hz), 7,46-7,53 (2H, m), 7,65-7,69 (1H, m), 7,77-7,83 (2H, m), 7,89 (1H, m), 8,65 (1H, d, J = 2 Hz), 8,84 (1H, s).

Procedimiento 2:

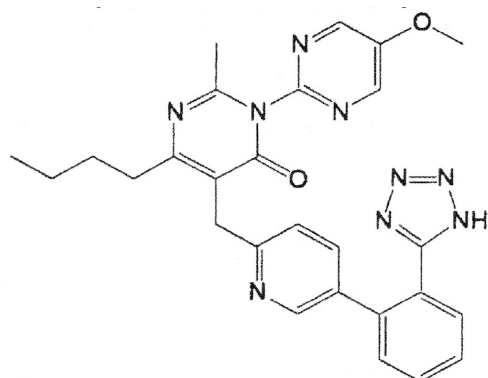
15 Se obtuvo 5-[[5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il]metil]-6-butil-3-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (rendimiento: 43%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillito pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-{6-[[4-butil-1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en lugar del 2-{5-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1.

20 RMN-¹H (CDCl₃) δ:
0,87 (3H, t, J = 7 Hz), 1,22-1,30 (2H, m), 1,43-1,50 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,35-2,43 (2H, m), 3,55 (2H, dd, J = 19, 16 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8 Hz), 7,11-7,14 (1H, m), 7,38-7,40 (1H, m), 7,54-7,61 (2H, m), 7,86-7,89 (1H, m), 7,94 (1H, m), 8,18 (1H, d, J = 2 Hz), 8,81 (1H, s).

25 **Ejemplo 33**

Producción de 5-[[5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il]metil]-6-butil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona

[Fórmula química 40]



Procedimiento 1:

5 Se obtuvo 2-{6-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}benzocitrilo (rendimiento: 51%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, mediante el uso de (Z)-3-acetamido-2-[[5-(2-ciano-

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,93 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36-1,45 (2H, m), 1,57-1,65 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,75 (2H, t, J = 8 Hz), 4,00 (3H, s), 4,17 (2H, s), 7,40-7,49 (3H, m), 7,64-7,69 (1H, m), 7,77-7,79 (2H, m), 8,54 (2H, s), 8,65 (1H, d, J = 2 Hz).

10 Procedimiento 2:

Se obtuvo 5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (rendimiento: 52%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-{6-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzocitrilo en lugar del 2-{5-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-

15 metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzocitrilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1.

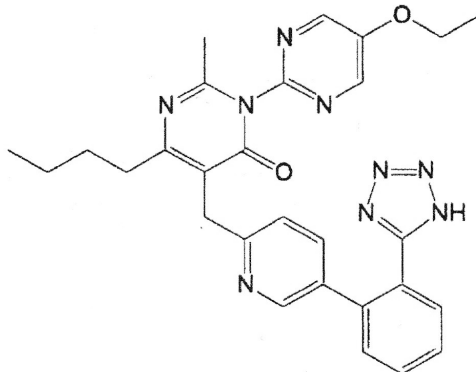
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,86 (3H, t, J = 7 Hz), 1,20-1,29 (2H, m), 1,41-1,49 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,43 (2H, t, J = 8 Hz), 3,62 (2H, s), 3,98 (3H, s), 7,00 (1H, d, J = 8 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8 Hz), 7,51-7,60 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 8 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2 Hz), 8,48 (2H, s).

20 **Ejemplo 34**

Producción de 5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona

[Fórmula química 41]



Procedimiento 1:

25 Se obtuvo 2-{6-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}benzocitrilo (rendimiento: 70%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-amino-5-etoxipirimidina en lugar de la 2-amino-5-metoxipirimidina y el (Z)-3-acetamido-2-[[5-(2-cianofenil)piridin-2-il]metil]-2-heptenoato de metilo obtenido en el Procedimiento 2 del Ejemplo 30, en lugar del (Z)-3-acetamido-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-heptenoato de metilo obtenido en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1.

30

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,92 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36-1,45 (2H, m), 1,51 (3H, t, J = 7 Hz), 1,57-1,65 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,75 (2H, t, J = 8 Hz), 4,18 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7 Hz), 7,41-7,52 (3H, m), 7,64-7,68 (1H, m), 7,77-7,81 (2H, m), 8,52 (2H, s), 8,63-8,65 (1H, m).

35 Procedimiento 2:

Se obtuvo 5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (rendimiento: 63%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-{6-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-

oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il]benzocitrilo en lugar del 2-{5-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il]benzocitrilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

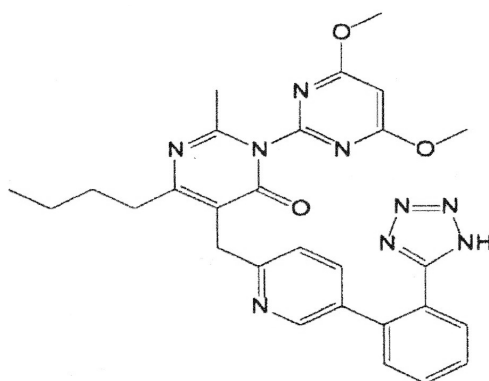
5 0,86 (3H, t, J = 7 Hz), 1,18-1,29 (2H, m), 1,40-1,50 (2H, m), 1,49 (3H, t, J = 7 Hz), 2,09 (3H, s), 2,42 (2H, t, J = 8 Hz), 3,61 (2H, s), 4,20 (2H, q, J = 7 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8 Hz), 7,51-7,61 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 7 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2 Hz), 8,46 (2H, s).

Ejemplo 35

Producción de 5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il]metil}-6-butil-3-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona

10

[Fórmula química 42]



Procedimiento 1:

15 Se obtuvo 2-{6-[[4-butil-1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}benzocitrilo (rendimiento: 49%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-amino-4,6-dimetoxipirimidina en lugar de la 2-amino-5-metoxipirimidina y el (Z)-3-acetamido-2-[[5-(2-cianofenil)piridin-2-il]metil]-2-heptenoato de metilo obtenido en el Procedimiento 2 del Ejemplo 30, en lugar del (Z)-3-acetamido-2-[[6-(2-cianofenil)piridin-3-il]metil]-2-heptenoato de metilo obtenido en el Procedimiento 3 del Ejemplo 1.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

20 0,93 (3H, t, J = 7 Hz), 1,38-1,47 (2H, m), 1,56-1,67 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,76 (2H, t, J = 8 Hz), 3,96 (6H, s), 4,19 (2H, s), 6,12 (1H, s), 7,45-7,50 (3H, m), 7,65-7,69 (1H, m), 7,77-7,82 (2H, m), 8,68 (1H, d, J = 2 Hz).

Procedimiento 2:

25 Se obtuvo 5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il]metil}-6-butil-3-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona (rendimiento: 53%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 4 del Ejemplo 1, mediante el uso de 2-{6-[[4-butil-1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzocitrilo en lugar del 2-{5-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzocitrilo en el Procedimiento 4 del Ejemplo 1.

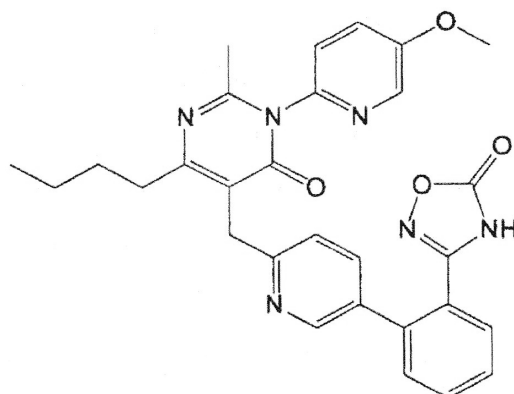
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

30 0,88 (3H, t, J = 7 Hz), 1,22-1,32 (2H, m), 1,43-1,50 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,42 (2H, t, J = 8 Hz), 3,62 (2H, s), 3,89 (6H, s), 6,06 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 8 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,2 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8 Hz), 7,53-7,62 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 8 Hz), 7,95 (1H, s).

Ejemplo 36

35 Producción de 3-{2-{6-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Fórmula química 43]



Procedimiento 1:

- 5 Se obtuvo 2-{6-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}-N'-hidroxibencimidamida (rendimiento: 64%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{6-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo obtenido en el Procedimiento 1 del Ejemplo 31, en lugar del 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo obtenido en el Procedimiento 2 del Ejemplo 14.

10 RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,90 (3H, t, J = 7 Hz), 1,34-1,43 (2H, m), 1,54-1,62 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,71 (2H, t, J = 8 Hz), 3,91 (3H, s), 4,13 (2H, s), 4,50 (2H, s), 7,29-7,42 (5H, m), 7,45-7,49 (1H, m), 7,55-7,57 (1H, m), 7,66-7,69 (1H, m), 8,29 (1H, d, J = 3 Hz).

Procedimiento 2:

- 15 Se obtuvo 3-{2-{6-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento: 70%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{6-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida en lugar de la 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida en el Procedimiento 3 del Ejemplo 14.

20

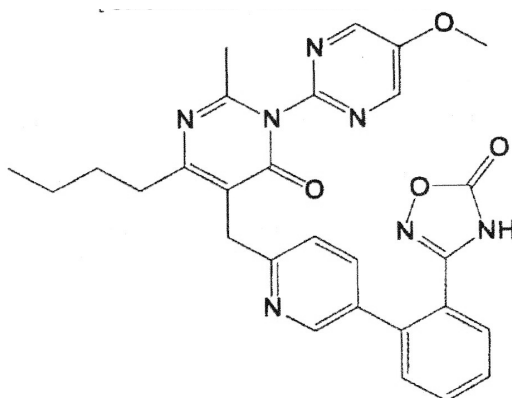
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,92 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30-1,39 (2H, m), 1,49-1,57 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,51 (2H, t, J = 8 Hz), 3,62 (2H, s), 3,91 (3H, s), 7,15 (1H, d, J = 8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9 Hz), 7,32-7,39 (2H, m), 7,48-7,52 (2H, m), 7,57-7,61 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 8 Hz), 7,99 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 3 Hz).

25 **Ejemplo 37**

Producción de 3-{2-{6-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Fórmula química 44]



Procedimiento 1:

5 Se obtuvo 2-{6-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}-N'-hidroxibencimidamida (rendimiento: 50%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{6-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}benzonitrilo obtenido en el Procedimiento 1 del Ejemplo 33, en lugar del 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo obtenido en el Procedimiento 2 del Ejemplo 14.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

10 0,90 (3H, t, J = 7 Hz), 1,34-1,43 (2H, m), 1,54-1,62 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,73 (2H, t, J = 8 Hz), 3,99 (3H, s), 4,13 (2H, s), 4,50 (2H, s), 7,28-7,42 (3H, m), 7,45-7,49 (1H, m), 7,53-7,57 (1H, m), 7,66-7,69 (1H, m), 8,53 (2H, s), 8,59 (1H, d, J = 2 Hz).

Procedimiento 2:

15 Se obtuvo 3-{2-{6-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento: 85%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{6-[[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}-N'-hidroxibencimidamida en lugar de la 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida en el Procedimiento 3 del Ejemplo 14.

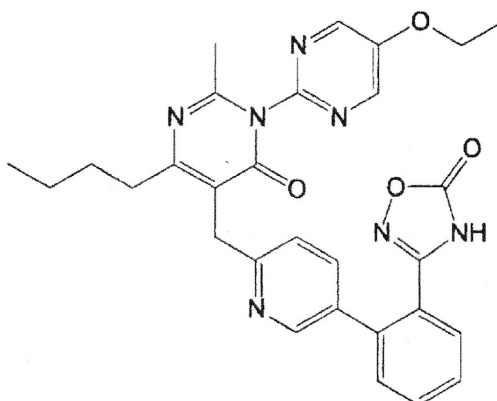
20 RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,90 (3H, t, J = 7 Hz), 1,27-1,36 (2H, m), 1,45-1,53 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 8 Hz), 3,56 (2H, s), 4,00 (3H, s), 7,12 (1H, d, J = 8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8 Hz), 7,50-7,60 (2H, m), 7,60-7,64 (1H, m), 7,72 (1H, d, J = 1 Hz), 7,90 (1H, s), 8,51 (2H, s).

Ejemplo 38

25 Producción de 3-{2-{6-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Fórmula química 45]



Procedimiento 1:

Se obtuvo 2-{6-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}-N'-hidroxibencimidamida (rendimiento: 52%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{6-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}benzonitrilo obtenido en el Procedimiento 1 del Ejemplo 34, en lugar del 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo obtenido en el Procedimiento 2 del Ejemplo 14.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,90 (3H, t, J = 7 Hz), 1,35-1,43 (2H, m), 1,50 (3H, t, J = 7 Hz), 1,51-1,62 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,72 (2H, t, J = 8 Hz), 4,13 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7 Hz), 4,51 (2H, s), 7,28-7,49 (4H, m), 7,55-7,57 (1H, m), 7,66-7,69 (1H, m), 8,50 (2H, m), 8,59-8,60 (1H, m).

Procedimiento 2:

Se obtuvo 3-{2-{6-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento: 89%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{6-[[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}-N'-hidroxibencimidamida en lugar de la 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida en el Procedimiento 3 del Ejemplo 14.

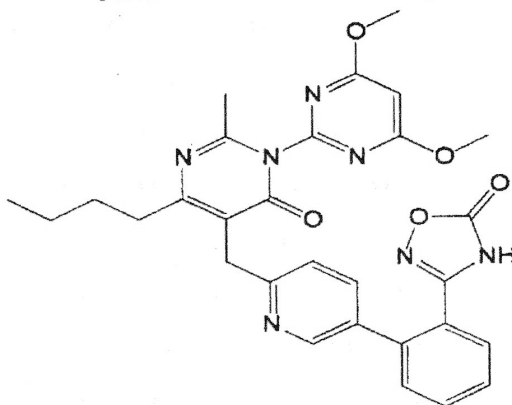
RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,90 (3H, t, J = 7 Hz), 1,27-1,36 (2H, m), 1,45-1,52 (5H, m), 2,11 (3H, s), 2,49 (2H, t, J = 8 Hz), 3,59 (2H, s), 4,22 (2H, q, J = 7 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8 Hz), 7,50-7,55 (2H, m), 7,60-7,64 (1H, m), 7,72 (1H, d, J = 8 Hz), 7,93-7,97 (1H, m), 8,49 (2H, s).

Ejemplo 39

Producción de 3-{2-{6-[[4-butil-1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona

[Fórmula química 46]



Procedimiento 1:

Se obtuvo 2-{6-[[4-butil-1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}-N'-hidroxibencimidamida (rendimiento: 47%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 2 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{6-[[4-butil-1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}benzonitrilo obtenido en el Procedimiento 1 del Ejemplo 35, en lugar del 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}benzonitrilo obtenido en el Procedimiento 2 del Ejemplo 14.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,92 (3H, t, J = 7 Hz), 1,36-1,45 (2H, m), 1,56-1,64 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,73 (2H, t, J = 8 Hz), 3,95 (6H, s), 4,14 (2H, s), 4,49 (2H, s), 6,12 (1H, s), 7,32-7,43 (3H, m), 7,46-7,50 (1H, m), 7,56-7,58 (1H, m), 7,69-7,71 (1H, m), 8,57-8,61 (1H, m).

Procedimiento 2:

Se obtuvo 3-{2-{6-[[4-butil-1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona (rendimiento: 52%) en forma de un compuesto amorfo de color amarillo pálido de acuerdo con la misma reacción y tratamiento que para el Procedimiento 3 del Ejemplo 14, mediante el uso de 2-{6-[[4-butil-1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}-N'-hidroxibencimidamida en lugar de la 2-{5-[[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-2-il}-N'-hidroxibencimidamida en el Procedimiento 3 del Ejemplo 14.

RMN-¹H (CDCl₃) δ:

0,92 (3H, t, J = 7 Hz), 1,31-1,40 (2H, m), 1,50-1,58 (5H, m), 2,18 (3H, s), 2,51 (2H, t, J = 8 Hz), 3,67 (2H, s), 3,92 (6H, s), 6,08 (1H, s), 7,21 (1H, d, J = 8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8 Hz), 7,50-7,56 (2H, m), 7,63 (1H, t, J = 8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2 Hz).

Ejemplo de ensayo 1: Actividad antagonística de la angiotensina II en vasos sanguíneos de conejo aislados

Mediante el uso de una muestra de vasos sanguíneos de conejo aislados, se estimó la actividad antagonística de los compuestos de la invención contra el receptor de la angiotensina II tipo 1 a partir de la curva de dosis-respuesta de la contracción del vaso sanguíneo inducida por la angiotensina II. Específicamente, la muestra de anillo de aorta torácica de un conejo (New Zealand White: macho, 2,4 a 3,0 kg) se suspendió en una bañera Magnus rellena con tampón Krebs-Henseleite (composición: NaCl 118 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 2,55 mM, MgSO₄ 1,18 mM, KH₂PO₄ 1,18 mM, NaHCO₃ 24,99 mM, y D-glucosa 11,1 mM), y la contracción inducida por la angiotensina II (10 nM) se obtuvo en la presencia de los compuestos de cada ensayo (1 nmol/l a 10 μmol/l). Durante la medición, la temperatura interior del bañero Magnus se mantuvo a 37°C y el bañero se mantuvo continuamente ventilado con una cantidad suficiente de mezcla gaseosa (95% de O₂ y 5% de CO₂). La contracción inducida por la angiotensina II se convirtió en un valor relativo (%) que está basado en la contracción inducida por angiotensina II (0,1 μM) en la ausencia de los compuestos de cada ejemplo.

Como un resultado de ello, se encontró que el compuesto descrito en cada ejemplo tiene una actividad de inhibición de la angiotensina II a una concentración de 0,1 μM. En la Tabla 1 se muestran las actividades de inhibición (%) de la angiotensina II (10 nM) a una concentración de 0,1 μM del compuesto ensayado. Tal como se muestra en la Tabla 1, se confirmó que el compuesto de la presente invención tiene potente actividad antagonística de la angiotensina II, la cual es equivalente a la del telmisartan. Bajo las mismas condiciones, la proporción de inhibición de actividad de la angiotensina II del telmisartan fue del 85,3%.

[Tabla 1]

Ejemplo No.	Proporción de inhibición (%) de la angiotensina II a una concentración 0,1 μM
1	100
2	90,8
12	100
13	100
14	59,3
15	78,3
16	72,9
17	52,1
21	70,3
22	59,5
23	75,2
28	86,5
29	96,3

Ejemplo de ensayo 2: Actividad de activación del PPAR γ

5 La actividad agonística de los compuestos de la invención sobre el PPAR γ se midió en base al ensayo de transfección que usa células COS7 (DS Pharma Biomedical Co., Lt., Osaka, Japón), las cuales son la línea de células obtenidas del riñón del mono verde africano. Las células COS7 se cultivaron bajo una concentración de 5% de CO₂, y medio DMEM conteniendo suero bovino fetal al 10%, y como un medio se usaron antibióticos.

10 Como un vector de expresión, se usó una quimera en la cual se fusionaron el dominio de unión de ADN de Gal4, que es un factor de transcripción de levadura, y el dominio de unión del ligando de PPAR γ 2 humano, es decir, se usó un producto fusionado entre los aminoácidos 1 a 147 del factor de transcripción de Gal4 y los aminoácidos 182 a 505 del PPAR γ 2 humano. Además, como un vector informador, se usó una luciferasa de luciérnaga conteniendo cinco copias de secuencia de reconocimiento de Gal4 en la región promotora. La transfección del plásmido a las células se llevó a cabo de acuerdo con un procedimiento que usa jetPEI (marca comercial, fabricada por Funakoshi Co., Ltd., Tokio, Japón). Además, se usó un vector de expresión β -galactosidasa como un patrón interno.

15 Después de la transfección de las células, el medio se reemplazó con un medio DMEM (conteniendo suero al 1%), adicionado con el compuesto de ensayo, y las células se cultivaron adicionalmente durante 16 horas. Después de esto, se midieron la actividad de luciferasa y la actividad β -galactosidasa en la solución de lisis de las células.

20 Para el presente ensayo, se usó dimetil sulfóxido (DMSO) para la disolución y dilución de los compuestos de ensayo, y durante el tratamiento de las células, la concentración de DMSO en el medio DMEM (conteniendo suero al 1%) se ajustó al 0,1%. Como un compuesto positivo, se usó rosiglitazona (marca comercial, fabricada por ALEXIS Corporation, Suiza). La actividad luciferasa (%) de los compuestos de ensayo (1 a 30 μ mol/l) se calculó cuando la actividad luciferasa de la rosiglitazona (3 a 10 μ mol/l) es 100% y la actividad luciferasa en la ausencia del compuesto de ensayo es 0%. Las concentraciones eficaces al 50% del compuesto de ensayo (EC₅₀, concentración de 50% de efecto) se calculó usando el SAS Preclinical Package Ver 5.0 (nombre comercial, fabricado por SAS Institute Japan Co., Tokio, Japón), el cual es un programas de análisis estadístico.

25 Como un resultado de ello, se encontró que cada compuesto descrito en los Ejemplos tiene una actividad de activación del PPAR γ a una concentración de 30 μ m. En la Tabla 2 se describen los valores EC₅₀ de estos compuestos. Tal como se muestra en la Tabla 2, se confirmó que los compuestos de la presente invención tienen una potente actividad de activación del PPAR γ . Bajo la misma condición, la actividad de activación del PPAR γ del telmasirtan, es decir, la EC₅₀, fue de 1 a 5 μ m.

[Tabla 2]

Ejemplo No.	EC ₅₀ (μ M)
6	1,36
15	3,61
17	3,12
18	3,39
19	1,50
20	0,85
21	0,45
22	1,55
23	0,76
24	1,46
25	0,82
26	0,38
27	0,67
32	2,74

A partir de los resultados obtenidos anteriormente, se confirmó que los compuestos representados por la fórmula general (i) de la presente invención tienen tanto una potente actividad antagonista del receptor de angiotensina II como de actividad de activación del PPAR γ . De acuerdo con ello, se ha encontrado que los compuestos representados por la fórmula (I) de la presente invención y las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos son útiles como un componente eficaz de un agente profiláctico y/o terapéutico para trastornos implicados con la angiotensina II y el PPAR γ , por ejemplo, hipertensión, enfermedades del corazón, angina de pecho, trastornos cerebrovasculares, trastornos circulatorios cerebrales, trastornos circulatorios periféricos isquémicos, enfermedades renales, arterioesclerosis, enfermedades inflamatorias, diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, síndrome metabólico, e hiperinsulinemia.

10 **Ejemplo de ensayo 3: Investigación de la actividad hipotensiva con el procedimiento muñequera de cola**

Mediante el uso de ratas espontáneamente hipertensivas (SHR) de 19 semanas de edad, se midieron el peso corporal y la presión sanguínea sistólica (SBP) de cada rata antes de la administración de la medicina, y el grupo de separación se formó mediante asignación por bloques, de manera tal que no existiera variación de estos valores entre los grupos respectivos. El control disolvente (solución de metil celulosa al 0,5%, MC), 3 mg/kg de telmisartan, 3 y 10 mg/kg del compuesto del Ejemplo 21, y 3 y 10 mg/kg del compuesto del Ejemplo 23 fueron suministrados oralmente iterativamente durante 7 días, una vez al día. La presión sanguínea y la velocidad de pulsaciones del corazón se midieron con el procedimiento de muñequera de cola a las 4, 24, y 72 horas después de la administración del día de administración final. Específicamente, la rata se introdujo en un posicionador cilíndrico, mantenido a 37°C, y la presión sanguínea y la velocidad de pulsaciones del corazón se midieron en la cola de la rata durante el estado de reposo usando un medidor de presión sanguínea no invasivo (nombre comercial: BP-98A, fabricado por Softron Co., Ltd., Tokio, Japón). La presión sanguínea y la velocidad de pulsaciones del corazón se midieron para cada individuo tres veces o más seguidas. Cuando la diferencia de las presiones sanguíneas sistólicas entre los valores de medición consecutivos fue de 5 mmHg o menor, los valores promedios de estos valores de medición se tomaron como un dato, excepto para la primera medición.

Los resultados se muestran en la FIG. 1. El eje vertical de la FIG. 1 representa el cambio de los valores a partir de la pre-administración en la presión sanguínea sistólica, y Vehículo, Telmisartan, Compuesto 23, y Compuesto 21 representan control disolvente, telmisartan, el compuesto del Ejemplo 23, y el compuesto del Ejemplo 21, respectivamente. Los datos en la FIG.1 representan los valores promedio de cada valor individual \pm error estándar, y el color negro representa los resultados después de 4 horas, el color ceniza representa los resultados después de 24 horas, y el color blanco representa los resultados después de 72 horas. A la vista de los resultados, se confirmó que el compuesto del Ejemplo 21 y el compuesto del Ejemplo 23 tienen potente actividad reductora de la presión sanguínea que depende de la dosis, la cual fue equivalente o mayor a la del telmisartan, y mantuvieron la actividad durante un largo plazo de tiempo.

35 **Ejemplo de ensayo 4: Investigación de la actividad de mejora de la tolerancia a la glucosa descompensada en la diabetes tipo 2 en modelo ratón**

Mediante el uso de ratones db/db de 7 semanas de edad, se midieron el peso corporal y la concentración de glucosa en plasma de cada ratón antes de la administración de la medicina, y la separación del grupo se realizó mediante asignación por bloques, de manera tal que no existiera variación de estos valores entre los grupos respectivos. El control disolvente (0,5% de MC), 5 mg/kg de rosiglitazona, 30 mg/kg de telmisartan, 10 mg/kg del compuesto del Ejemplo 23, y 30 mg/kg del compuesto del Ejemplo 21 fueron suministrados oralmente iterativamente durante 4 semanas, una vez al día. La recogida de la sangre se realizó a partir del plexo de la vena orbital, y la concentración de glucosa en plasma se midió a las 2 semanas después del inicio de la administración. Además, el ensayo de tolerancia a la glucosa se realizó a las 4 semanas después del inicio de la administración. Específicamente, el ratón se mantuvo en ayunas durante 24 horas a partir de la noche antes del ensayo de tolerancia a la glucosa y, a continuación, se administró oralmente una solución de glucosa a una dosis de 2 g/kg. La sangre se recogió de la vena de la cola del ratón a los 15, 30, 60, y 120 minutos después de la administración de la solución de glucosa, y se midió la concentración de la glucosa en plasma. El área circundante con la concentración de glucosa en plasma medida y el tiempo se tomaron como el área bajo la curva (AUC), y la AUC para 120 minutos después de la administración de la solución de glucosa se estimó a partir del procedimiento trapezoidal.

Los resultados se muestran en las FIG. 2 y 3. Vehículo, Rosiglitazona, Telmisartan, Compuesto 23, y Compuesto 21 en las Fig. 2 y 3 representan control disolvente, rosiglitazona, telmisartan, el compuesto del Ejemplo 23, y el compuesto del Ejemplo 21, respectivamente. El eje vertical de la FIG. 2 representa concentración de glucosa en plasma. Los datos en la FIG. 2 representan valores individuales y valores promedio de de cada individuo. El eje vertical de la FIG. 3 representa el área bajo la curva circundante con la concentración de glucosa en plasma y el tiempo (para 120 minutos después de la administración de la solución de glucosa). Los datos en la FIG. 3 representan valores individuales y valores promedio de cada individuo. A la vista de los resultados, se confirmó que tanto el compuesto del Ejemplo 21 como el compuesto del Ejemplo 23 tienen notable actividad reductora de la concentración de glucosa en plasma (FIG. 2). Además, se encontró que tanto el compuesto del Ejemplo 21 como el compuesto del Ejemplo 23 tienen actividades de notable reducción de la AUC en el ensayo de tolerancia a la glucosa (FIG. 3), y tienen actividades de mejora del metabolismo anormal de glucosa y tolerancia a la glucosa descompensada. Dichas actividades no se conformaron para el grupo de administración de telmisartan.

Ejemplo de ensayo 5: Investigación de actividad para nefropatía diabética

5 Mediante el uso de ratas grasas diabéticas Zucker (ZDF) de 8 semanas de edad, se midieron el peso corporal, la cantidad de eliminación de proteína urinaria total (UTP), la concentración de triglicéridos en plasma (TG), y la concentración de colesterol total en plasma (TC) de cada rata, antes de la administración de la medicina, y la separación del grupo se realizó mediante asignación por bloques, de manera tal que no existiera variación de estos valores entre los grupos respectivos. El control disolvente (0,5% de MC), 3 mg/kg de telmisartan, 3 mg/kg del compuesto del Ejemplo 21, y 3 mg/kg del compuesto del Ejemplo 23 fueron suministrados oralmente iterativamente durante 15 semanas, una vez al día. La UPT, TG, y TC se midieron de acuerdo con un procedimiento general durante el periodo de administración a las 4, 8, 12, y 15 semanas después de la administración.

10 Los resultados se ilustran en las FIG. 4, 5, y 6. Vehículo, Telmisartan, Compuesto 23, y Compuesto 21 en las FIG. 4, 5, y 6 representan control disolvente, telmisartan, el compuesto del Ejemplo 23, y el compuesto del Ejemplo 21, respectivamente. El eje horizontal de la FIG. 4-1 representa el tiempo (semanas después de administración), y el eje vertical representa la cantidad de eliminación de proteína total urinaria por 18 horas. Los datos en la FIG. 4-1 representan valores promedio de cada individuo en cada punto, en el que - ● - representa Vehículo (control disolvente), - ♦ - representa Telmisartan, - ■ - representa Compuesto 23 (el compuesto del Ejemplo 23), y - ▲ - representa Compuesto 21 (el compuesto del Ejemplo 21). El eje vertical de la FIG. 4-2 representa la cantidad de eliminación de proteína total urinaria por 18 horas. Los datos en la FIG. 4-2 representan valores individuales y valores promedio de cada individuo + desviación estándar. A la vista de los resultados, el compuesto del Ejemplo 21 y el compuesto del Ejemplo 23 inhibieron de manera notable el incremento de cantidad de eliminación de proteína total urinaria, y su actividad fue más potente que la del telmisartan.

15 El eje vertical de la FIG. 5 representa la concentración de triglicéridos en plasma. Los datos de la FIG. 5 representan valores individuales y valores promedio de cada individuo. A la vista de los resultados, el compuesto del Ejemplo 21 y el compuesto del Ejemplo 23 bajaron de manera notable la concentración de triglicéridos en plasma, y dicha actividad no se encontró en el telmisartan.

25 El eje vertical de la FIG. 6 representa la concentración de colesterol total en plasma. Los datos de la FIG. 6 representan valores individuales y valores promedio de cada individuo. A la vista de los resultados, el compuesto del Ejemplo 21 y el compuesto del Ejemplo 23 bajaron de manera notable la concentración de colesterol total en plasma, y dicha actividad fue más potente que la del telmisartan.

30 A partir de estos resultados, se demostró que el compuesto del Ejemplo 21 y el compuesto del Ejemplo 23 tienen potente actividad de protección renal, e inhiben la aparición o progreso de la nefropatía diabética. Además, se estima que una razón para la potente actividad puede relacionarse con la mejora de actividad del metabolismo lípido, y se estima que la potente actividad está atribuida a actividades distintas de la actividad antagonística del receptor de la angiotensina.

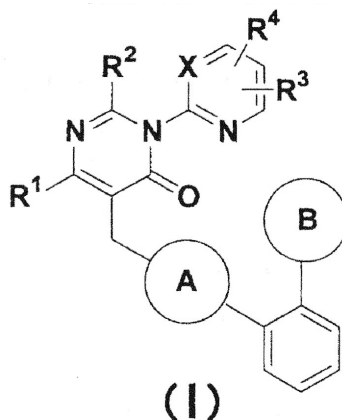
Aplicabilidad industrial

35 Un derivado fenilpiridina representado por la fórmula (I) de la presente invención o una sal del mismo, o un solvato del mismo es un nuevo compuesto que tiene tanto actividad antagonística del receptor de la angiotensina II como una actividad de activación del PPAR γ . La presente invención proporciona el nuevo compuesto y una composición farmacéutica que le contiene. El compuesto de la presente invención puede usarse como un componente eficaz de un nuevo producto farmacéutico, es decir, un agente profiláctico y/o terapéutico para trastornos implicados con la angiotensina II y el PPAR γ , por ejemplo, hipertensión, enfermedades del corazón, angina de pecho, trastornos cerebrovasculares, trastornos circulatorios cerebrales, trastornos circulatorios periféricos isquémicos, enfermedades renales, arterioesclerosis, enfermedades inflamatorias, diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, síndrome metabólico, e hiperinsulinemia y, por ello, tienen una aplicabilidad industrial.

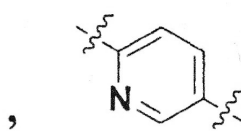
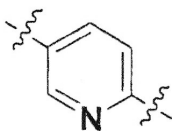
45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I) siguiente, o una sal del mismo, o un solvato del mismo:

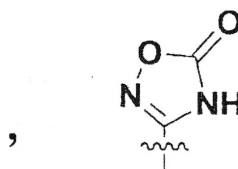
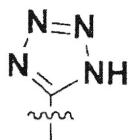


en la fórmula, el anillo A representa la fórmula siguiente (II), o la fórmula siguiente (III):



5

el anillo B representa la fórmula siguiente (IV), o la fórmula siguiente (V):



X representa C-R⁵ o un átomo de nitrógeno,

R¹ representa un grupo alquilo de C₁₋₆,

10 R² representa un grupo alquilo de C₁₋₆, o un grupo cicloalquilo de C₃₋₈,

R³, R⁴, y R⁵ representan, independientemente unos de otros, un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆, un grupo haloalquilo de C₁₋₆, o un grupo alcoxi de C₁₋₆,

15 en el que el grupo alcoxi de C₁₋₆ puede estar sustituido con uno hasta el número más grande posible de grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo fenilo; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxi de C₁₋₆; un grupo alquiltio de C₁₋₆; un grupo alquilsulfonilo de C₁₋₆; un grupo oxazolilo (el cual puede estar sustituido con un grupo heteroarilo de 5 a 10 átomos, el cual puede estar sustituido con un grupo arilo de C₆₋₁₀; o un átomo de halógeno); un grupo piridilo (el cual puede estar sustituido con un grupo alquilo de C₁₋₆); un grupo alcoxycarbonilo de C₁₋₆; un grupo carboxilo; un grupo carbamoilo; un grupo monoalquilcarbamoilo de C₁₋₆; un grupo dialquilcarbamoilo de C₁₋₆; un grupo alcanoilamino de C₁₋₆; un grupo alquilsulfonilamino de C₁₋₆; un grupo haloalquilsulfonilamino de C₁₋₆; un grupo amida; y un grupo sulfonamida.

20

2. El compuesto de la reivindicación 1 o sal del mismo, o solvato del mismo, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto seleccionado entre un grupo que consiste en:

5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona,

25 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona,

- 5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-etil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona,
5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-etilpirimidin-4(3H)-ona,
5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-isopropil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona,
5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-isopropilpirimidin-4(3H)-ona,
5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclopropil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona,
5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclobutil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona,
5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclobutil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona,
5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclopentil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona,
5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-ciclohexil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona,
5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-metil-3-{5-[2-(metiltio)etoksi]pirimidin-2-il}pirimidin-4(3H)-ona,
5-{{6-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-3-il}metil}-6-butil-2-metil-3-{5-[2-(metilsulfonyl)etoksi]pirimidin-2-il}pirimidin-4(3H)-ona,
3-{2-{5-{[4-butil-2-metil-6-oxo-1-(piridin-2-il)-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
3-{2-{5-{[4-butil-2-metil-1-(4-metilpiridin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
3-{2-{5-{[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
3-{2-{5-{[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
3-{2-{5-{[4-butil-2-etil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
3-{2-{5-{[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-etil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
3-{2-{5-{[4-butil-2-isopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
3-{2-{5-{[4-butil-2-ciclopropil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
3-{2-{5-{[4-butil-2-ciclopropil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
3-{2-{5-{[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
3-{2-{5-{[4-butil-2-ciclobutil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
3-{2-{5-{[4-butil-2-ciclopentil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
3-{2-{5-{[4-butil-2-ciclohexil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
3-{2-{5-{[4-butil-2-metil-1-{5-[2-(metiltio)etoksi]pirimidin-2-il}-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil}-piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,

- 3-{2-{5-{[4-butil-2-metil-1-{5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-ilmetil]-piridin-2-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-2-metil-3-(piridin-2-il)pirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-(5-metoxipiridin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-2-metil-pirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona,
- 5-{{5-[2-(1H-tetrazol-5-il)fenil]piridin-2-il}metil}-6-butil-3-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-2-metilpirimidin-4(3H)-ona,
- 3-2-{6-{[4-butil-1-(5-metoxipiridin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il+metil]piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-2-{6-{[4-butil-1-(5-metoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il+metil]piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona,
- 3-2-{6-{[4-butil-1-(5-etoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, y
- 3-2-{6-{[4-butil-1-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)-2-metil-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-5-il]metil]piridin-3-il}fenil}-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona.
3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto descrito en la reivindicación 1 ó 2, o sal del mismo, o solvato del mismo, y un vehículo aceptable farmacéuticamente.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, la cual tiene tanto actividad antagonística del receptor de la angiotensina II como actividad de activación del PPAR γ .
5. El compuesto descrito en la reivindicación 1 ó 2, o sal del mismo, o solvato del mismo, para su uso en un procedimiento de prevención y/o tratamiento de un trastorno circulatorio.
6. El compuesto, o sal del mismo, o solvato del mismo, para su uso en un procedimiento de prevención y/o tratamiento de un trastorno circulatorio de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el trastorno circulatorio es hipertensión, enfermedades del corazón, angina de pecho, trastornos cerebrovasculares, trastornos circulatorios cerebrales, trastornos circulatorios periféricos isquémicos, enfermedades renales o arterioesclerosis.
7. El compuesto descrito en la reivindicación 1 ó 2, o sal del mismo, o solvato del mismo, para su uso en un procedimiento de prevención y/o tratamiento de un trastorno metabólico.
8. El compuesto, o sal del mismo, o solvato del mismo, para su uso en un procedimiento de prevención y/o tratamiento de un trastorno metabólico de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el trastorno metabólico es diabetes tipo 2, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, o hiperinsulinemia.

FIG. 1

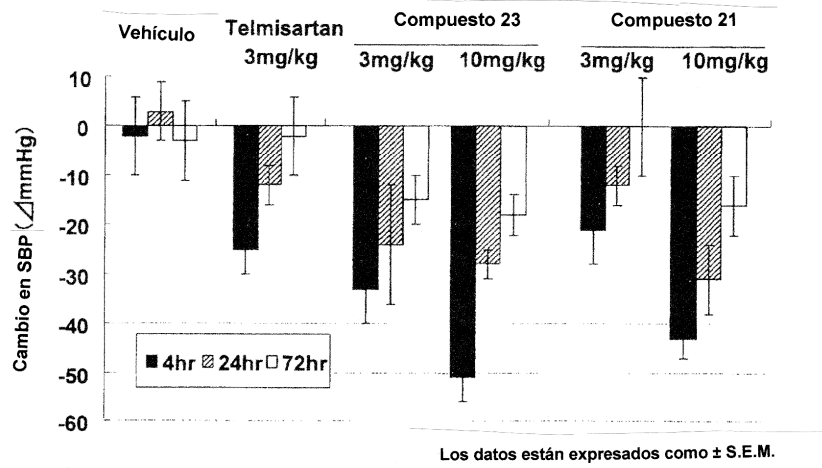


FIG. 2

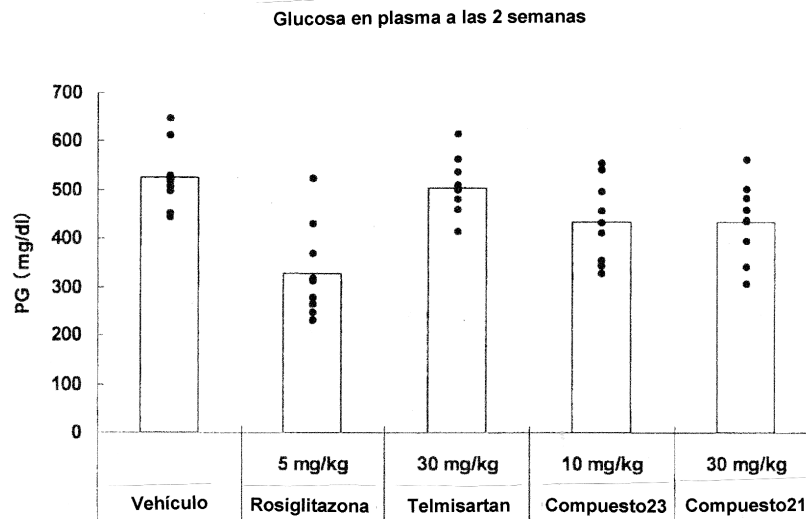


FIG. 3

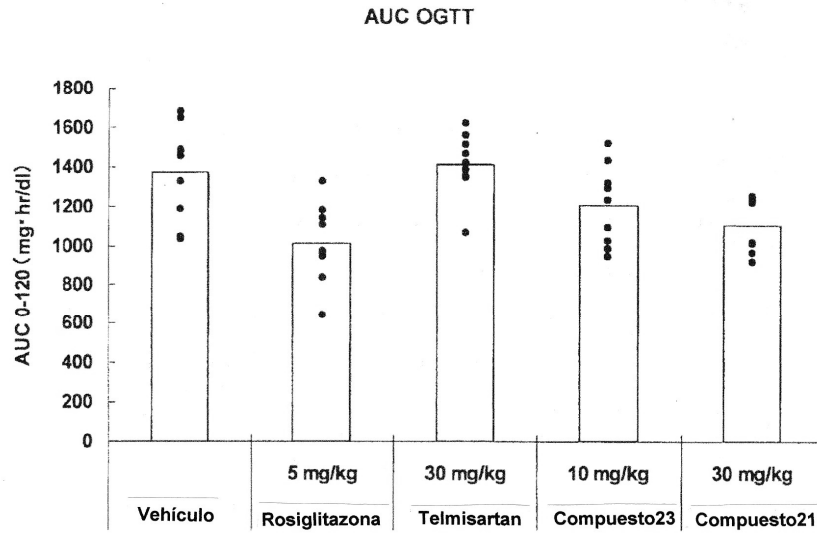


FIG. 4-1

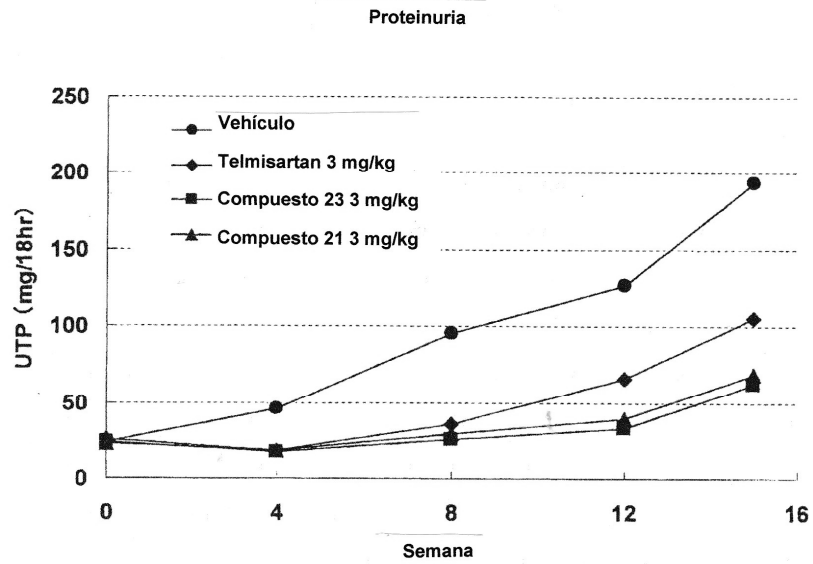


FIG. 4-2

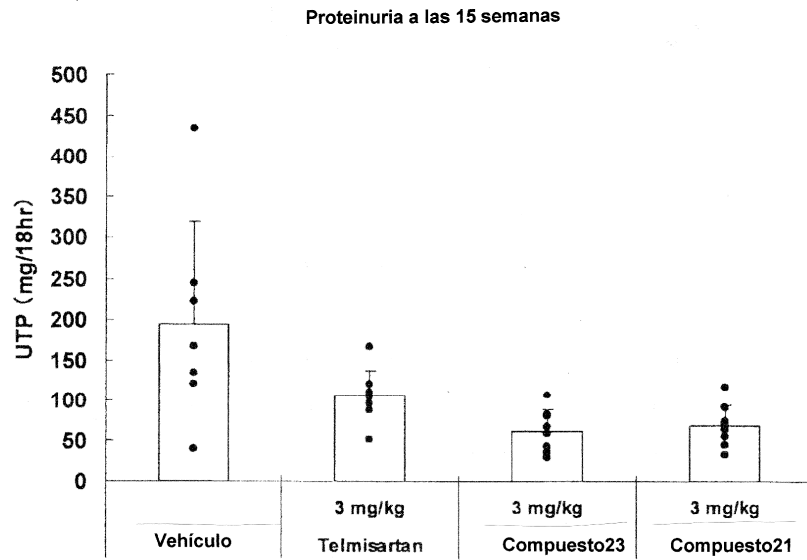


FIG. 5

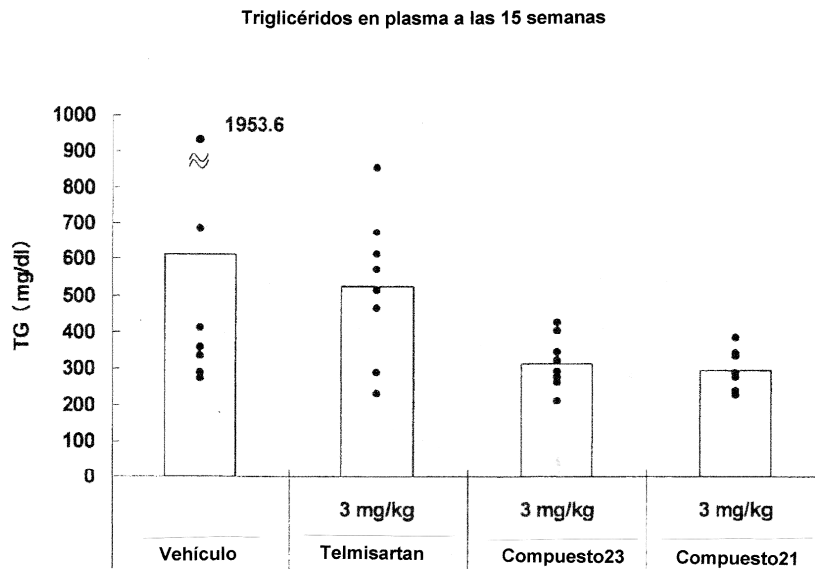


FIG. 6

