

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 910**

51 Int. Cl.:

C07D 239/42 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2008 E 08740159 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.01.2015 EP 2149563**

54 Título: **Compuesto novedoso de pirimidina que tiene estructura de dibencilamina y medicamento que comprende el compuesto**

30 Prioridad:

13.04.2007 US 911620 P

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

15.04.2015

73 Titular/es:

**KOWA COMPANY, LTD. (100.0%)
6-29, NISHIKI 3-CHOME NAKA-KU
NAGOYA-SHI, AICHI 460-8625, JP**

72 Inventor/es:

**OHGIYA, TADAAKI;
MIURA, TORU;
OKUDA, AYUMU;
ARAI, TOSHIHARU;
YAMAZAKI, KOICHI;
AOKI, TARO;
MIYOSAWA, KATSUTOSHI;
SHIBATA, HARUKI y
SHIBUYA, KIMIYUKI**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 533 910 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto novedoso de pirimidina que tiene estructura de dibencilamina y medicamento que comprende el compuesto

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto novedoso de pirimidina que tiene una estructura de dibencilamina que tiene una actividad inhibidora contra la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CEPT, por sus siglas en inglés), y un medicamento que comprende el mismo.

10

Antecedentes técnicos

En los últimos años, la dislipidemia (hiperlipidemia) y enfermedades arterioescleróticas resultantes de la misma han aumentado rápidamente debido a cambios en una dieta de tipo alta en calorías y alta en colesterol con mejoras en los estándares de vida, obesidad, falta de ejercicio, envejecimiento, y similares. Debido a que el nivel de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) y el nivel de triglicéridos se correlacionan positivamente con la tasa de incidencia de enfermedades cardíacas, las farmacoterapias convencionales para dislipidemia y arterioesclerosis se han enfocado en la reducción de los lípidos en sangre. Mientras, muchos investigadores han revelado hasta ahora que un nivel alto de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL) en plasma se correlaciona negativamente con el inicio de enfermedades cardíacas isquémicas, y la hipo-HDL-emia se considera como uno de los factores de riesgo de arterioesclerosis. Sin embargo, ningún medicamento que selectiva y marcadamente aumenta el nivel de HDL está disponible actualmente, y el desarrollo de tal medicamento se ha deseado.

15

20

La proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) es una proteína extremadamente hidrofóbica que transfiere un éster de colesterol del colesterol de HDL a colesterol de LDL, colesterol de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) o similares, y el colesterol de HDL se puede aumentar inhibiendo la transferencia por la CETP.

25

La niacina aumenta significativamente el colesterol de HDL, pero tiene un problema serio de resistencia que reduce el cumplimiento terapéutico, es decir, produce sofoco, vértigo, palpitación, y similares. Aunque los fibratos y los inhibidores de la HMG-CoA reductasa aumentan ligeramente el nivel de colesterol de HDL (del 10 al 12%), no satisfacen suficientemente las necesidades médicas de lograr un aumento significativo de colesterol de HDL en plasma para retrasar el progreso de la aterosclerosis. Mientras, el inhibidor de CETP logra un potente aumento del nivel de colesterol de HDL, de modo que se puede anticipar que proporciona la degeneración de las lesiones arterioescleróticas a un nivel que no pueden superar ni los fibratos ni los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, y por tanto se considera que es posible proporcionar agentes profilácticos o terapéuticos para arterioesclerosis o dislipidemia, que están convencionalmente no disponibles. Los inhibidores de CETP logran el aumento en colesterol de HDL y la disminución en colesterol de LDL o colesterol de VLDL por un mecanismo diferente de ese de los inhibidores de HMG-CoA reductasa, y según esto, también se puede esperar un efecto combinacional de un inhibidor de CETP y un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

30

35

40

CETP principalmente se produce en el hígado y el intestino delgado en el caso del ser humano, y es posible que la CETP expresada en el intestino delgado participe en la absorción de lípidos. También hay un artículo cuyo fin es alcanzar efecto inhibidor de de la absorción de lípidos inhibiendo la CETP del intestino delgado (documento de patente 1).

45

Se han hecho varios artículos hasta ahora sobre compuestos para inhibir la actividad CETP. Por ejemplo, se ha descrito un derivado de tiol que forma un puente disulfuro por una reacción con un residuo de cisteína de CETP para inhibir la actividad CETP (documento de patente 2, documento de no patente 1). Sin embargo, el derivado de tiol requiere una gran cantidad de administración para la expresión de la acción, y las reacciones secundarias por la formación del enlace disulfuro con otras proteínas están implicadas. Además, no hay descripción que sugiera los compuestos de la presente invención.

50

Como inhibidores de CETP que tengan un modo de acción diferente de ese del derivado de tiol, se han divulgado derivados de tetrahidroquinolina (documentos de patente 3 a 5). Sin embargo, estos derivados son compuestos muy liposolubles, y debido a la baja absorción oral resultante de la baja solubilidad en agua, requieren un medio farmacéutico para obtener un nivel en sangre suficiente para la expresión de la eficacia (documento de patente 6). Además, no hay descripción que sugiera los compuestos de la presente invención.

55

Además, los derivados de tetrahidronaftilidino, derivados de bencil(heterocicilmetil)amina, y similares se divulgan como compuestos que tienen actividad inhibitoras de CETP (documentos de patente 7 a 9). Sin embargo, son compuestos muy liposolubles de la misma manera que los derivados de tetrahidroquinolina anteriormente mencionados. Además, no hay descripción que sugiera los compuestos de la presente invención.

60

Además, se divulgan compuestos que tienen estructura dibencilamina (documento de patente 10). Sin embargo, no tienen un sustituyente tal como un grupo alquilo inferior en el átomo de carbono en la posición bencílica, a diferencia

65

de los compuestos de pirimidina de la presente invención que tienen una estructura dibencilamina, y no hay descripción que sugiera los compuestos de la presente invención. Además, se encuentra que tienen insuficiente actividad inhibidora de CETP.

- 5 Documento de patente 1: Publicación de patente internacional WO2006/098394
 Documento de patente 2: Publicación sin examinar de la patente japonesa (Kokai) No. 11-49743
 Documento de patente 3: Publicación de patente internacional WO2000/17164
 Documento de patente 4: Publicación de patente internacional WO2000/17165
 Documento de patente 5: Publicación de patente internacional WO2000/17166
 10 Documento de patente 6: Publicación de patente internacional WO2003/63868
 Documento de patente 7: Publicación de patente internacional WO2005/095395
 Documento de patente 8: Publicación de patente internacional WO2006/056854
 Documento de patente 9: Publicación de patente internacional WO2006/073973
 Documento de patente 10: Publicación de patente internacional WO2004/020393
 15 Documento de no patente 1: Circulation, 105(18), 2159-2165 (2002)

Divulgación de la invención

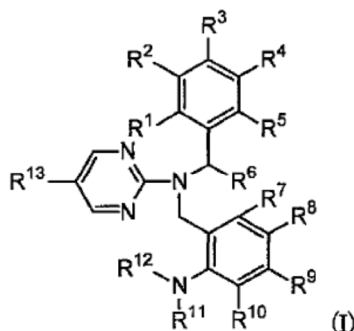
Objeto que se va a alcanzar por la invención

20 Por tanto, un objeto de la presente invención es crear un compuesto novedoso que tenga una potente actividad inhibidora contra CETP.

Medios para alcanzar el objeto

25 Los inventores de la presente invención realizaron varias investigaciones para lograr el objeto anteriormente mencionado. Como resultado, encontraron que compuestos representados por la fórmula general (I) y sales de los mismos así como solvatos de los mismos tienen actividad inhibidora de CETP superior y lograron la presente invención:

30 [Fórmula 1]



35 en donde, R1, R2, R3, R4 y R5 son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo halo(alquilo de C1-C6), un grupo alcoxi de C1-C6, un grupo halo(alcoxi de C1-C6), grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo nitro, un grupo (alquilo de C1-C6)tio, un grupo (alquilo de C1-C6)sulfino, un grupo (alquilo de C1-C6)sulfinilo, un grupo (alquilo de C1-C6)sulfonylo, un grupo (alquilo de C1-C6)sulfonylamino, un grupo halo(alquilo de C1-C6)sulfonylamino, un grupo arilsulfonylamino, un grupo amino que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo de C1-C6, un grupo halo(alquilo de C1-C6) y un grupo arilo, grupo carboxilo, un grupo (alquilo de C2-C6)carbonilo, o un grupo (alcoxi de C2-C6)carbonilo, R6 representa un grupo alquilo de C1-C6, un grupo halo(alquilo de C1-C6), un grupo cicloalquilo de C3-C8, o un grupo (cicloalquilo de C3-C8)(alquilo de C1-C6), R7, R8, R9 y R10 son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo cicloalquilo de C3-C8, un grupo (cicloalquilo de C3-C8)(alquilo de C1-C6), un grupo halo(alquilo de C1-C6), un grupo alcoxi de C1-C6, un grupo halo(alcoxi de C1-C6), un grupo (alcoxi de C1-C6)(alcoxi de C1-C6), grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo nitro, un grupo (alquilo de C1-C6)tio, un grupo (alquilo de C1-C6)sulfino, un grupo (alquilo de C1-C6)sulfinilo, un grupo (alquilo de C1-C6)sulfonylo, un grupo (alquilo de C1-C6)sulfonylamino, un grupo halo(alquilo de C1-C6)sulfonylamino, un grupo arilsulfonylamino, un grupo amino que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo de C1-C6, un grupo halo(alquilo de C1-C6) y un grupo arilo, grupo carboxilo, un grupo (alquilo de C2-C6)carbonilo, o un grupo (alcoxi de C2-C6)carbonilo, R11 y R12 son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo (cicloalquilo de C3-C8)(alquilo de C1-C6) que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo de C1-C6, un grupo halo(alquilo de C1-C6), un grupo hidroxycarbonilo, un grupo (alcoxi de C2-C6)carbonilo, un grupo

hidroxicarbonil(alquilo de C1-C6) y un grupo (alcoxi de C2-C6)carbonil(alquilo de C1-C6), un grupo arilo, un grupo aril(alquilo de C1-C6) que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo halo(alquilo de C1-C6), un grupo alcoxi de C1-C6, un grupo halo(alcoxi de C1-C6) y grupo ciano, o un grupo cicloalquilo de C3-C8, o R11 y R12 se pueden combinar para formar un anillo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente junto con el átomo de nitrógeno adyacente con el sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo de C1-C6, un grupo halo(alquilo de C1-C6) y un grupo cicloalquilo de C3-C8, R13 representa un grupo (alquilo de C1-C6)tio(alcoxi de C1-C6), un grupo (alquilo de C1-C6)sulfinil(alcoxi de C1-C6), o un grupo (alquilo de C1-C6)sulfonyl(alcoxi de C1-C6), y

la fórmula general (I) representa tanto enantiómeros individuales como mezclas de los mismos).

Los compuestos de pirimidina que tienen una estructura dibencilamina de la presente invención son compuestos novedosos, y son estructuralmente completamente diferentes de compuestos conocidos que tienen una actividad inhibidora de CETP especialmente en que tienen un sustituyente en el átomo de carbono en la posición bencílica (R⁶ en la fórmula general anteriormente mencionada).

Es decir, la presente invención proporciona un compuesto representado por la anteriormente mencionada fórmula general (I) o una sal del mismo, o un solvato del mismo.

La presente invención también proporciona un medicamento que comprende un compuesto representado por la anteriormente mencionada fórmula general (I) o una sal del mismo, o un solvato del mismo como principio activo, preferiblemente tal medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades incluyendo dislipidemia (hiperlipidemia), arterioesclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, hiper-LDL-emia, hipo-HDL-emia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, trombosis, infarto de miocardio, trastornos de reperfusión, restenosis tras angioplastia, hipertensión, y similares.

La presente invención también proporciona un inhibidor de CETP y un agente que aumenta HDL que comprende un compuesto representado por la anteriormente mencionada fórmula general (I) o una sal del mismo, o un solvato del mismo como principio activo.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por la anteriormente mencionada fórmula general (I) o una sal del mismo, o un solvato del mismo y un soporte farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además un método para el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades incluyendo dislipidemia (hiperlipidemia), arterioesclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, hiper-LDL-emia, hipo-HDL-emia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, trombosis, infarto de miocardio, trastornos de reperfusión, restenosis tras angioplastia, hipertensión, y similares, que comprende el paso de administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la anteriormente mencionada fórmula general (I) o una sal del mismo, o un solvato del mismo a un mamífero incluyendo un ser humano.

La presente invención también proporciona un método para inhibir CETP en un cuerpo vivo de un mamífero incluyendo un ser humano, que comprende el paso de administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la anteriormente mencionada fórmula general (I) o una sal del mismo, o un solvato del mismo a un mamífero incluyendo un ser humano.

La presente invención también proporciona un método para aumentar el nivel de colesterol de HDL en sangre en un cuerpo vivo de un mamífero incluyendo un ser humano, que comprende el paso de administrar una cantidad eficaz de un compuesto representado por la anteriormente mencionada fórmula general (I) o una sal del mismo, o un solvato del mismo o un mamífero incluyendo un ser humano.

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto representado por la anteriormente mencionada fórmula general (I) o una sal del mismo, o un solvato del mismo para la fabricación de una preparación farmacéutica para el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades incluyendo dislipidemia (hiperlipidemia), arterioesclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, hiper-LDL-emia, hipo-HDL-emia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, trombosis, infarto de miocardio, trastornos de reperfusión, restenosis tras angioplastia, hipertensión, y similares.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto representado por la anteriormente mencionada fórmula general (I) o una sal del mismo, o un solvato del mismo para la fabricación de una preparación farmacéutica para inhibir CETP en un cuerpo vivo de un mamífero incluyendo un ser humano.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto representado por la anteriormente mencionada fórmula general (I) o una sal del mismo, o un solvato del mismo para la fabricación de una preparación farmacéutica para aumentar el nivel de colesterol de HDL en sangre en el cuerpo vivo de un mamífero incluyendo un ser humano.

5 La presente invención proporciona además un medicamento que comprende una combinación de (a) un compuesto representado por la anteriormente mencionada fórmula (I) o una sal del mismo, o un solvato del mismo y (b) un inhibidor de HMG-CoA reductasa, preferiblemente tal medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades incluyendo dislipidemia (hiperlipidemia), arterioesclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, hiper-LDL-emia, hipo-HDL-emia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, trombosis, infarto de miocardio, trastornos de perfusión, restenosis tras angioplastia, hipertensión, y similares.

10 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica combinatoria que comprende (a) un compuesto representado por la anteriormente mencionada fórmula general (I) o una sal del mismo, o un solvato del mismo, y (b) un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

Efecto de la invención

20 El compuesto de la presente invención representado por la anteriormente mencionada fórmula general (I), o una sal del mismo, o un solvato del mismo muestra potente actividad inhibidora contra CETP y potente acción aumentadora del colesterol de HDL en sangre, especialmente demostrado en los ejemplos de prueba mencionados posteriormente, y por tanto se puede usar apropiadamente como un principio activo de un inhibidor de CETP, y además como un principio activo de un agente que aumenta HDL.

25 Además, en base a la actividad inhibidora de CETP y acción que aumenta el colesterol de HDL en sangre, el compuesto de la presente invención representado por la anteriormente mencionada fórmula general (I), o una sal del mismo, o un solvato del mismo se puede usar adecuadamente como un principio activo de un medicamento, preferiblemente un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de enfermedades incluyendo dislipidemia (hiperlipidemia), arterioesclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, hiper-LDL-emia, hipo-HDL-emia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, trombosis, infarto de miocardio, trastornos de perfusión, restenosis tras angioplastia, hipertensión, y similares. Además, el compuesto de la presente invención o una sal del mismo, o un solvato del mismo también se pueden usar preferiblemente como un principio activo del medicamento anteriormente mencionado que muestra baja acción inhibidora de CYP.

35

Breve explicación de la figura

40 La figura 1 es un gráfico que muestra los niveles de colesterol de HDL en sangre en plasma de hámsteres a los que se administra repetidamente N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino-5-(trifluorometil)fenil]metil-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina (ejemplo 3) durante siete días a dosis de 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg.

Mejor manera de llevar a cabo la invención

45 Respecto a R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ en la fórmula general (I), se prefiere que cada grupo, igual o diferente, sea átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo halo(alquilo de C₁-C₆), un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo halo(alcoxi de C₁-C₆), o grupo ciano, es más preferido que cada grupo, igual o diferente, sea átomo de hidrógeno, grupo halo(alquilo de C₁-C₆), o grupo ciano, y es particularmente preferido que R¹, R³ y R⁵ sean átomos de hidrógeno, y cada uno de R² y R⁴, igual o diferente, sea un grupo halo(alquilo de C₁-C₆) o un grupo ciano.

50 En la fórmula general (I), los ejemplos de grupo alquilo de C₁-C₆ como R⁶ incluyen, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo y similares. Como R⁶, un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono es más preferido, grupo metilo o grupo etilo es aún más preferido, y grupo metilo es particularmente preferido.

55 En la fórmula general (I), los ejemplos de un grupo halo(alquilo de C₁-C₆) como R⁶ incluyen, por ejemplo, un grupo alquilo sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno tal como grupo monofluorometilo, grupo difluorometilo, grupo trifluorometilo, grupo 2,2,2-trifluoroetilo y grupo pentafluoroetilo y similares.

60 En la fórmula general (I), los ejemplos de grupo cicloalquilo de C₃-C₈ como R⁶ incluyen, por ejemplo, grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo y similares.

En la fórmula general (I), los ejemplos de grupo (cicloalquilo de C₃-C₈)(alquilo de C₁-C₆) incluyen por ejemplo, grupo ciclopropilmetilo y grupo ciclopentilmetilo.

65 En la fórmula general (I), se prefiere que R⁶ sea grupo metilo o grupo etilo, y es particularmente preferido que R⁶ sea grupo metilo.

En la fórmula general (I), los ejemplos del átomo de halógeno como R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} incluyen, por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo y similares.

5 En la fórmula general (I), los ejemplos de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} incluyen, por ejemplo, grupo metilo y similares. Como R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono es más preferido, grupo metilo o etilo es aún más preferido, y grupo metilo es particularmente preferido.

10 En la fórmula general (I), los ejemplos de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} incluyen, por ejemplo, un grupo alquilo inferior sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno tal como grupo trifluorometilo, grupo 2,2,2-trifluoroetilo y grupo pentafluoroetilo, y grupo trifluorometilo es preferido.

15 En la fórmula general (I), los ejemplos de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} incluyen, por ejemplo, grupo metoxi y similares. Como R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono es más preferido, grupo metoxi o etoxi es aún más preferido, y grupo metoxi es particularmente preferido.

20 En la fórmula general (I), los ejemplos del sustituyente del grupo amino que puede tener un sustituyente como R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} incluyen, por ejemplo, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halo(alquilo de C_1-C_6), un grupo arilo y similares.

25 Respecto a R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} en la fórmula general (I), se prefiere que cada grupo, igual o diferente, sea átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halo(alquilo de C_1-C_6), o un grupo alcoxi de C_1-C_6 , y es más preferido que R^7 , R^9 y R^{10} sean átomos de hidrógeno y R^8 sea un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halo(alquilo de C_1-C_6), o un grupo alcoxi de C_1-C_6 .

30 Como una forma de realización preferida de la combinación de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , se prefiere que al menos uno de R^8 , R^9 y R^{10} sea un átomo de halógeno, y el resto de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} sean átomos de hidrógeno, y es más preferido que R^7 , R^9 y R^{10} sean átomos de hidrógeno y R^8 sea un átomo de halógeno, más preferiblemente un átomo de bromo.

35 Como otra forma de realización preferida de la combinación de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , se prefiere que R^8 sea un grupo alquilo de C_1-C_6 , y cada uno de R^7 , R^9 y R^{10} , iguales o diferentes, sea un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, y es más preferido que R^8 sea un grupo alquilo de C_1-C_6 , y R^7 , R^9 y R^{10} sean átomos de hidrógeno.

40 Como otra forma de realización preferida de la combinación de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , se prefiere que al menos uno de R^8 y R^9 sea un grupo halo(alquilo de C_1-C_6), y el resto de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} sean átomos de hidrógeno, y es más preferido que R^8 sea un grupo halo(alquilo de C_1-C_6), y R^7 , R^9 y R^{10} sean átomos de hidrógeno.

45 Como otra forma de realización preferida de la combinación de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} , se prefiere que al menos uno de R^8 y R^9 sea un grupo alcoxi de C_1-C_6 , y el resto de R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} sean átomos de hidrógeno, y es más preferido que R^8 sea un grupo alcoxi de C_1-C_6 , y R^7 , R^9 y R^{10} sean átomos de hidrógeno.

50 En la fórmula general (I), los ejemplos de R^{11} y R^{12} incluyen, por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, y similares. R^{11} y R^{12} , un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono es más preferido, grupo metilo o etilo es aún más preferido, y grupo etilo es particularmente preferido.

55 En la fórmula general (I), los ejemplos de R^{11} y R^{12} incluyen, por ejemplo, un grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)(alquilo de C_1-C_6) tal como grupo ciclopropilmetilo, grupo ciclobutilmetilo, grupo ciclopentilmetilo, grupo ciclohexilmetilo, grupo ciclopropiletilo, grupo ciclobutiletilo, grupo ciclopentiletilo, y grupo ciclohexiletilo. Como R^{11} y R^{12} , se prefiere un grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)(alquilo de C_1-C_6), grupo ciclopropilmetilo, grupo ciclopentilmetilo o grupo ciclohexilmetilo es aún más preferido, y grupo ciclopropilmetilo o grupo ciclopentilmetilo es particularmente preferido.

60 En la fórmula general (I), los ejemplos de sustituyentes del grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)(alquilo de C_1-C_6) que puede tener un sustituyente como R^{11} y R^{12} incluyen, por ejemplo, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halo(alquilo de C_1-C_6), un grupo hidroxicarbonilo, un grupo (alcoxi de C_2-C_6)carbonilo, un grupo hidroxicarbonil(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alcoxi de C_1-C_6)carbonil(alquilo de C_1-C_6) y similares, y un grupo hidroxicarbonil(alquilo de C_1-C_6), o un grupo (alcoxi de C_1-C_6)carbonil(alquilo de C_1-C_6) es preferido. Aunque la posición de sustitución del sustituyente no está particularmente limitada, se prefiere que sustituya en el grupo cicloalquilo en la presente invención. El número del sustituyente es preferiblemente de 1 a 3. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, un grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)(alquilo de C_1-C_6) que tiene un grupo hidroxicarbonil(alquilo de C_1-C_6), o un grupo (alcoxi de C_1-C_6)carbonil(alquilo de C_1-C_6) en el grupo cicloalquilo como el sustituyente, tal como grupo {4-[(hidroxicarbonil)metil]-ciclohexil}metilo y grupo {4-[(etoxicarbonil)metil]ciclohexil}metilo.

65 En la fórmula general (I), los ejemplos del anillo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno formado combinando R^{11} y R^{12} junto con el átomo de nitrógeno adyacente incluyen, por ejemplo, un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros que contiene nitrógeno, que puede tener uno o dos o más tipos de 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre además del átomo de nitrógeno

adyacente a R^{11} y R^{12} , tal como grupo pirrolidino, grupo piperidino, grupo homopiperidino y grupo morfolino. El anillo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno formado por R^{11} y R^{12} combinados junto con el átomo de nitrógeno adyacente puede tener un sustituyente, y los ejemplos del sustituyente incluyen, por ejemplo, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halo(alquilo de C_1-C_6), un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 , y similares. El número de sustituyentes es preferiblemente 1 o 2. Los ejemplos del anillo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno formado por R^{11} y R^{12} combinados junto con el átomo de nitrógeno adyacente que tienen tal sustituyente incluyen un grupo piperidino o un grupo morfolino que tienen 1 o 2 grupos alquilo de C_1-C_6 como el sustituyente, tal como grupo 4-metilpiperidino y grupo cis-2,6-dimetilmorfolino.

En la fórmula general (I), los ejemplos del sustituyente del grupo aril(alquilo de C_1-C_6), que puede tener un sustituyente como R^{11} y R^{12} incluyen, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halo(alquilo de C_1-C_6), un grupo alcoxi de C_1-C_6 , un grupo halo(alcoxi de C_1-C_6), y un grupo ciano. El número de sustituyentes es preferiblemente de 1 a 3. Aunque la posición de sustitución del sustituyente no está particularmente limitada, el sustituyente preferiblemente sustituye en el anillo arilo del grupo aril(alquilo de C_1-C_6) de la presente invención. Los ejemplos de tal grupo incluyen un grupo fenil(alquilo de C_1-C_6) que puede tener un grupo alcoxi de C_1-C_6 en el grupo fenilo como el sustituyente, por ejemplo, grupo 4-metoxibencilo y similares.

En la fórmula general (I), se prefiere que cada uno de R^{11} y R^{12} , iguales o diferentes, sea un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)(alquilo de C_1-C_6) (este grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)(alquilo de C_1-C_6) puede tener un grupo hidroxicarbonil(alquilo de C_1-C_6), o un grupo (alcoxi de C_1-C_6)carbonil(alquilo de C_1-C_6) como sustituyente en el grupo cicloalquilo), o un grupo (arilo de C_6-C_{10})(alquilo de C_1-C_6) que puede tener un grupo alcoxi de C_1-C_6 como un sustituyente en el anillo arilo, o R^{11} y R^{12} se combinan para formar un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros que contiene nitrógeno que puede tener un grupo alquilo de C_1-C_6 como sustituyente junto con el átomo de nitrógeno adyacente (este anillo heterocíclico puede tener uno o más tipos de 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre además del átomo de nitrógeno adyacente a R^{11} y R^{12}), es más preferido que cada uno de R^{11} y R^{12} , iguales o diferentes, sea un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)(alquilo de C_1-C_6) (este grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)(alquilo de C_1-C_6) puede tener un grupo hidroxicarbonil(alquilo de C_1-C_6), o un grupo (alcoxi de C_1-C_6)carbonil(alquilo de C_1-C_6) como sustituyente en el grupo cicloalquilo), o R^{11} y R^{12} se combinan para formar un grupo morfolino o un grupo piperidino (el grupo morfolino o grupo piperidino pueden tener 1 o 2 de grupos alquilo de C_1-C_6 como sustituyentes) junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y es particularmente preferido que cada uno de R^{11} y R^{12} , iguales o diferentes, sea grupo etilo, grupo ciclopentilmetilo, grupo etoxicarbonilmetilciclohexilmetilo, o grupo hidroxicarbonilmetilciclohexilmetilo, o R^{11} y R^{12} se combinan para formar un grupo morfolino, un grupo piperidino, grupo metilpiperidino o grupo dimetilmorfolino junto con el átomo de nitrógeno adyacente.

En la fórmula general (I), los ejemplos de R^{13} incluyen un grupo (alquilo de C_1-C_6)tio(alcoxi de C_1-C_6) tal como grupo metiltiometoxi, grupo 2-metiltioetoxi y grupo 3-metiltiopropoxi, y el grupo 2-metiltioetoxi es preferido.

En la fórmula general (I), los ejemplos de R^{13} incluyen un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfinil(alcoxi de C_1-C_6) tal como grupo metilsulfinilmetoxi, grupo 2-metilsulfiniletoxi y grupo 3-metilsulfinilpropoxi, y el grupo 2-metilsulfiniletoxi es preferido.

En la fórmula general (I), los ejemplos de R^{13} incluyen un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfonil(alcoxi de C_1-C_6) tal como grupo metilsulfonilmetoxi, grupo 2-metilsulfoniletoxi y grupo 3-metilsulfonilpropoxi, y el grupo 2-metilsulfoniletoxi es preferido.

En la fórmula general (I), los ejemplos del grupo amino cíclico que puede tener un heteroátomo como un átomo constituyente de anillo como R^{13} incluyen, por ejemplo, grupo pirrolidinilo, grupo morfolinilo, grupo piperidinilo y similares, y grupo morfolino o grupo piperidino es preferido.

En la fórmula general (I), los ejemplos del sustituyente del grupo aril(alcoxi de C_1-C_6), que puede tener un sustituyente como R^{13} incluyen, por ejemplo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halo(alquilo de C_1-C_6), un grupo ciano y similares. Además, aunque la posición de sustitución del sustituyente no está particularmente limitada, preferiblemente sustituye en el anillo arilo del grupo aril(alcoxi inferior) en la presente invención. El número del sustituyente es preferiblemente de 1 a 3. Los ejemplos del grupo incluyen un grupo fenil(alcoxi de C_1-C_6) que puede tener un átomo de halógeno, un grupo halo(alquilo de C_1-C_6), o grupo ciano como el sustituyente del grupo fenilo, por ejemplo, grupo 3,5-bis(trifluorometil)bencilo, grupo 3-ciano-5-trifluorometilbenciloxi, grupo 2,3-difluorobenciloxi, y similares.

En la fórmula general (I), se prefiere que R^{13} sea un átomo de halógeno, un grupo (alquilo de C_1-C_6)tio(alcoxi de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfinil(alcoxi de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfonil(alcoxi de C_1-C_6), un grupo (arilo de C_6-C_{10})(alcoxi de C_1-C_6) (este grupo (arilo de C_6-C_{10})(alcoxi de C_1-C_6) puede tener un átomo de halógeno, un grupo halo(alquilo de C_1-C_6) o grupo ciano como un sustituyente en el anillo arilo), grupo morfolinilo, o grupo piperidinilo, y es particularmente preferido que R^{13} sea un grupo (alquilo de C_1-C_6)tio(alcoxi de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfinil(alcoxi de C_1-C_6), o un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfonil(alcoxi de C_1-C_6).

- Respecto a las combinaciones preferidas de los sustituyentes en la anteriormente mencionada fórmula general (I), se prefiere que
- 5 cada uno de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵, iguales o diferentes, sea átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo halo(alquilo de C₁-C₆), un grupo alcoxi de C₁-C₆, un grupo halo(alcoxi de C₁-C₆), o grupo ciano,
- R⁶ sea un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo halo(alquilo de C₁-C₆), un grupo cicloalquilo de C₃-C₈, o un grupo (cicloalquilo de C₃-C₈)(alquilo de C₁-C₆),
- 10 cada uno de R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰, iguales o diferentes, sea átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo halo(alquilo de C₁-C₆), un grupo alcoxi de C₁-C₆,
- cada uno de R¹¹ y R¹², iguales o diferentes, sea un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo (cicloalquilo de C₃-C₈)(alquilo de C₁-C₆) (este grupo (cicloalquilo de C₃-C₈)(alquilo de C₁-C₆) puede tener un grupo hidroxicarbonil(alquilo de C₁-C₆), o un grupo (alcoxi de C₁-C₆)carbonil(alquilo de C₁-C₆) como sustituyente en el grupo cicloalquilo), o un grupo (arilo de C₆-C₁₀)(alquilo de C₁-C₆) que puede tener un grupo alcoxi de C₁-C₆ como un sustituyente en el anillo arilo, o R¹¹ y R¹² se combinan para formar un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros que contiene nitrógeno que puede tener un grupo alquilo de C₁-C₆ como sustituyente junto con el átomo de nitrógeno adyacente (el anillo heterocíclico puede tener uno o más tipos de 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre además del átomo de nitrógeno adyacente a R¹¹ y R¹²), y
- 15 R¹³ sea un átomo de halógeno, un grupo (alquilo de C₁-C₆)tio(alcoxi de C₁-C₆), un grupo (alquilo de C₁-C₆)sulfinil(alcoxi de C₁-C₆), un grupo (alquilo de C₁-C₆)sulfonil(alcoxi de C₁-C₆), un grupo (arilo de C₆-C₁₀)(alcoxi de C₁-C₆) (este grupo (arilo de C₆-C₁₀)(alcoxi de C₁-C₆) puede tener un átomo de halógeno, un grupo halo(alquilo de C₁-C₆) o grupo ciano como un sustituyente en el anillo arilo), grupo morfolinilo, o grupo piperidinilo,
- 20 es más preferido que
- cada uno de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵, iguales o diferentes, sea átomo de hidrógeno, un grupo halo(alquilo de C₁-C₆), o grupo ciano,
- 25 R⁶ sea un grupo alquilo de C₁-C₆,
- cada uno de R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰, iguales o diferentes, sea átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo halo(alquilo de C₁-C₆), un grupo alcoxi de C₁-C₆,
- cada uno de R¹¹ y R¹², iguales o diferentes, sea un grupo alquilo de C₁-C₆, o un grupo (cicloalquilo de C₃-C₈)(alquilo de C₁-C₆) (este grupo (cicloalquilo de C₃-C₈)(alquilo de C₁-C₆) puede tener un grupo hidroxicarbonil(alquilo de C₁-C₆) o un grupo (alcoxi de C₁-C₆)carbonil(alquilo de C₁-C₆) como sustituyente en el grupo cicloalquilo), o R¹¹ y R¹² se combinan para formar un grupo morfolino o un grupo piperidino junto con el átomo de nitrógeno adyacente (el grupo morfolino o grupo piperidino pueden tener 1 o 2 de grupos alquilo de C₁-C₆ como sustituyentes), y
- 30 R¹³ sea un grupo (alquilo de C₁-C₆)tio(alcoxi de C₁-C₆), un grupo (alquilo de C₁-C₆)sulfinil(alcoxi de C₁-C₆), o un grupo (alquilo de C₁-C₆)sulfonil(alcoxi de C₁-C₆), y
- 35 es particularmente preferido que
- R¹, R³ y R⁵ sean átomos de hidrógeno,
- cada uno de R² y R⁴, iguales o diferentes, sea un grupo halo(alquilo de C₁-C₆) o un grupo ciano,
- R⁶ sea un grupo alquilo de C₁-C₆,
- 40 R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰, son como se define en cualquiera de los siguientes i) a iv):
- i) al menos uno de R⁸, R⁹ y R¹⁰ es un átomo de halógeno, preferiblemente átomo de bromo, y el resto de R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son átomos de hidrógeno,
- ii) R⁸ es un grupo alquilo de C₁-C₆, y cada uno de R⁷, R⁹ y R¹⁰, iguales o diferentes, es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- 45 iii) al menos uno de R⁸ y R⁹ es un grupo halo(alquilo de C₁-C₆), y el resto de R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son átomos de hidrógeno,
- iv) al menos uno de R⁸ y R⁹ es un grupo alcoxi de C₁-C₆, y el resto de R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son átomos de hidrógeno,
- 50 cada uno de R¹¹ y R¹², iguales o diferentes, sea un grupo alquilo de C₁-C₆, o un grupo (cicloalquilo de C₃-C₈)(alquilo de C₁-C₆) (este grupo (cicloalquilo de C₃-C₈)(alquilo de C₁-C₆) puede tener un grupo hidroxicarbonil(alquilo de C₁-C₆) o un grupo (alcoxi de C₁-C₆)carbonil(alquilo de C₁-C₆) como sustituyente en el grupo cicloalquilo), o R¹¹ y R¹² se combinan para formar un grupo morfolino o un grupo piperidino (el grupo morfolino o grupo piperidino pueden tener 1 o 2 de grupos alquilo de C₁-C₆ como sustituyentes) junto con el átomo de nitrógeno adyacente, y
- R¹³ sea un grupo (alquilo de C₁-C₆)tio(alcoxi de C₁-C₆), un grupo (alquilo de C₁-C₆)sulfinil(alcoxi de C₁-C₆), o un grupo (alquilo de C₁-C₆)sulfonil(alcoxi de C₁-C₆).
- 55 Los ejemplos preferidos del compuesto de la presente invención representados por la fórmula general (I) o una sal del mismo, o un solvato del mismo incluyen:
- N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi] pirimidin-2-amina (Ejemplo 1),
- 60 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)aminol-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 2),
- N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 3),
- 65 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-metoxifenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi] pirimidin-2-amina (Ejemplo 4),

- N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-metoxifenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi] pirimidin-2-amina (Ejemplo 5),
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3,5-difluorofenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi] pirimidin-2-amina (ejemplo 6),
5 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3,5-difluorofenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi] pirimidin-2-amina (Ejemplo 7),
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-metilfenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 8),
10 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-metilfenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi] pirimidin-2-amina (Ejemplo 9),
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-fluorofenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi] pirimidin-2-amina (Ejemplo 10),
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-fluorofenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi] pirimidin-2-amina (Ejemplo 11),
15 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-metoxifenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi] pirimidin-2-amina (Ejemplo 12),
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-metoxifenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi] pirimidin-2-amina (Ejemplo 13),
20 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi] pirimidin-2-amina (Ejemplo 14),
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}metil)-[2-(metilsulfonyl) etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 15),
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl) etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 16),
25 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-cloro-6-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3-metilfenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi] pirimidin-2-amina (Ejemplo 17),
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-cloro-6-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3-metilfenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl) etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 18),
30 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 19),
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 20),
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4,5-difluorofenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi] pirimidin-2-amina (Ejemplo 21),
35 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4,5-difluorofenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi] pirimidin-2-amina (Ejemplo 22),
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({4-cloro-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 23),
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({4-cloro-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi] pirimidin-2-amina (Ejemplo 24),
40 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-fluorofenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 25),
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-fluorofenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi] pirimidin-2-amina (Ejemplo 26),
45 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({4-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi] pirimidin-2-amina (Ejemplo 27),
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({4-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi] pirimidin-2-amina (Ejemplo 28),
50 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({5-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi] pirimidin-2-amina (Ejemplo 29),
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({5-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi] pirimidin-2-amina (Ejemplo 30),
3-{1-[(2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-trifluorometilfenil}metil){5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il}amino]etil}-5-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 31),
55 3-{1-[(2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-trifluorometilfenil}metil){5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-il}amino]etil}-5-(trifluorometil)benzonitrilo (Ejemplo 32),
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio) etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 33),
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 34),
60 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-(piperidino)-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 35),
N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-(piperidino)-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 36),
65 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-(morfolino)-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 37),

N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{[2-(morfolino)-5-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 38),
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{[2-(4-metilpiperidino)-5-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 39),
 5 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{[2-(4-metilpiperidino)-5-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 40),
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{[2-(cis-2,6-dimetilmorfolino)-5-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 41),
 10 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{[2-(cis-2,6-dimetilmorfolino)-5-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 42),
 trans-4-[[{2-[[{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il]amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil}(etil)amino)metil]ciclohexil]acetato de etilo (Ejemplo 43),
 ácido trans-4-[[{2-[[{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il]amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil}(etil)amino)metil]ciclohexil]acético (Ejemplo 44),
 15 ácido trans-4-[[{2-[[{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}{5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-il]amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil}(etil)amino)metil]ciclohexil]acético (Ejemplo 45),
 N-{{2-[bis(ciclopropilmetil)amino]-3,5-difluorofenil}metil}-N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 46), y
 20 N-{{2-[bis(ciclopropilmetil)amino]-3,5-difluorofenil}metil}-N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina (Ejemplo 47),

y sales de los mismos, y solvatos de los mismos.

La fórmula general (I) representa tanto enantiómeros individuales como mezclas de los mismos. Es decir, en el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), el átomo de carbono al que se une R⁶ es un carbono asimétrico, y los isómeros de cualquier configuración estérica basada en el carbono asimétrico están en el ámbito de la presente invención. Por ejemplo, racematos y uno de los enantiómeros están en el ámbito de la presente invención. Además, todos los otros estereoisómeros producibles están en el ámbito de la presente invención.

Los ejemplos de la sal del compuesto representado por la fórmula general (I) incluyen, por ejemplo, sales de adición del ácido clorhídrico, y similares, y las sales no están particularmente limitadas, siempre que sean sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, sales de adición ácida de ácidos minerales tales como clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, sulfatos, nitratos y fosfatos; sales de adición ácida de ácidos orgánicos tales como benzoatos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, maleatos, fumaratos, tartratos, citratos y acetatos. Sin embargo, la sal no está limitada a estas.

Los ejemplos del solvato del compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal del mismo incluyen, por ejemplo, hidratos y similares, pero el solvato no está limitado a estos.

Los compuestos que se metabolizan en el cuerpo vivo y se convierten en los compuestos de la presente invención representados por la anteriormente mencionada fórmula general (I) se llaman profármacos. Los ejemplos de grupos que forman los profármacos de los compuestos de la presente invención incluyen los grupos descritos en "Progress in Medicine", vol. 5, pp.2157-2161, 1985, Life Science Medica, y los grupos descritos en "Development of Drugs", vol. 7, Molecular Designs, pp.163-198, 1990, Hirokawa Shoten.

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I), o una sal del mismo, o un solvato del mismo, se pueden preparar por varios métodos conocidos, métodos que no están particularmente limitados. Por ejemplo, el compuesto el compuesto se puede preparar según los siguientes pasos de reacción, pero el método de preparación no está limitado a los mismos. Además, cuando se realizan las siguientes reacciones, grupos funcionales diferentes de los sitios de reacción se pueden proteger de antemano según se requiera, y desproteger en una fase apropiada. Además, cada reacción se puede realizar por un método normalmente usado en cada paso, y se puede realizar el aislamiento o purificación por un medio apropiadamente seleccionado de métodos convencionales tales como cristalización, recristalización, cromatografía y similares, o una combinación de los mismos.

Métodos de preparación del compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal del mismo, o un solvato del mismo.

I. Métodos de preparación del compuesto representado por la fórmula general (I), o sal del mismo, o solvato del mismo.

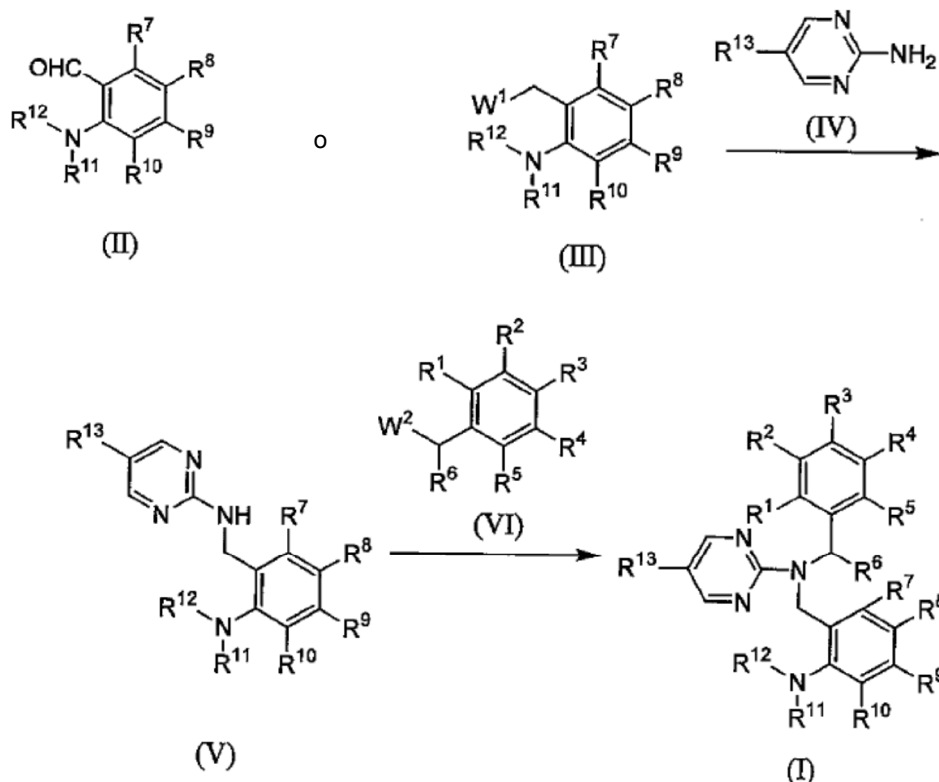
El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) se puede preparar por el siguiente método. Es decir, como se muestra en el siguiente esquema de reacción 1, haciendo reaccionar un derivado aldehído representado por la fórmula general (II) con un derivado de pirimidin-2-amina representado por la fórmula general (IV) según el método para aminación reductora, o haciendo reaccionar un compuesto representado por la

fórmula general (III) que tiene un grupo W^1 con un derivado de pirimidin-2-amina representado por la fórmula general (IV) usando una base, se puede obtener un compuesto amina representado por la fórmula general (V). Haciendo reaccionar el compuesto amina representado por la fórmula general (V) con un compuesto que tiene un grupo saliente W^2 representado por la fórmula general (VI) usando una base, se puede preparar el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I).

Esta ruta de reacción se representa por las fórmulas de reacción como sigue.

[Fórmula 2]

Esquema de reacción 1



(en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} tienen los mismos significados que los explicados para la fórmula general (I) mencionada anteriormente, y W^1 y W^2 representan un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo, un grupo haloalquilsulfonilo o un grupo arilsulfonilo).

La reacción del derivado aldehído (II) y el derivado de pirimidin-2-amina (IV) se puede realizar usando un reactivo reductor en un solvente en presencia o ausencia de un ácido. Durante la reacción, se puede realizar la deshidratación usando un aparato de Dean-Stark o similar. Como solvente, aunque no particularmente limitado, se pueden usar por ejemplo, 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, benceno, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, propionitrilo, metanol, etanol, isopropanol, y similares solos o en combinación. Como el ácido, aunque no particularmente limitado, se pueden usar, por ejemplo, ácidos protónicos tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido benzoico, y ácidos de Lewis tal como tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro y cloruro de estaño. El reactivo reductor no está particularmente limitado, y la reducción catalítica usando un reactivo de borohidruro tal como triacetoxiborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, trimetoxiborohidruro de sodio y trietilborohidruro de litio, o un reactivo de hidruro de aluminio tal como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisopropilaluminio e hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, un catalizador metálico y una fuente de hidrógeno se puede usar. Para la reducción catalítica, como la fuente de hidrógeno, se pueden usar, por ejemplo, hidrógeno, ciclohexadieno, ácido fórmico, formiato de amonio y similares, y como el catalizador metálico, se pueden usar, por ejemplo, paladio/carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio/polvo de carbono, níquel Raney, dióxido de platino, negro de platino y similares.

La reacción del compuesto (III) que tiene un grupo saliente W^1 y el derivado de pirimidin-2-amina (IV) se puede realizar en un solvente en presencia de una base. Como solvente, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, se pueden usar N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo,

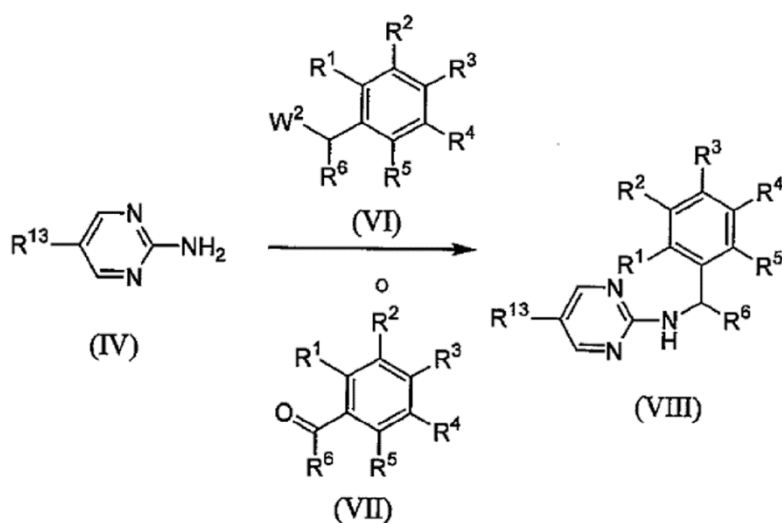
propionitrilo y similares solos o en combinación, y como la base, aunque no particularmente limitada, por ejemplo, se pueden usar, hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, metales alcalinos, tal como litio, sodio y potasio, hidróxidos de metales alcalinos, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos, tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, n-butillitio, s-butillitio, t-butillitio y similares.

La reacción del compuesto amina (V) obtenido por el método anteriormente mencionado y el compuesto (VI) que tiene un grupo saliente W^2 se puede realizar en un solvente en presencia de una base. Como solvente, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, se pueden usar N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, propionitrilo y similares solos o en combinación, y como la base, aunque no particularmente limitada, por ejemplo, se pueden usar, hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, metales alcalinos, tal como litio, sodio y potasio, hidróxidos de metales alcalinos, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos, tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, n-butillitio, s-butillitio, t-butillitio y similares.

Asimismo, además del método anteriormente mencionado, el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) también se puede preparar por el siguiente método. Es decir, como se muestra en el siguiente esquema de reacción 2, haciendo reaccionar el derivado de pirimidin-2-amina representado por la fórmula general (IV) con un compuesto que tiene un grupo saliente W^2 representado por la fórmula general (VI) usando una base, o haciendo reaccionar el derivado de puirimidin-2-amina representado por la fórmula general (IV) con un derivado cetona representado por la fórmula general (VII) según un método para la aminación reductora, se puede obtener un compuesto amina representado por la fórmula general (VIII). Haciendo reaccionar el compuesto amino representado por la fórmula general (VIII) con el compuesto que tiene un grupo saliente W^1 representado por la fórmula general (III) usando una base, se puede preparar el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I).

[Fórmula 3]

Esquema de reacción 2



(en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ tienen los mismos significados que los explicados para la fórmula general (I) mencionada anteriormente, y W¹ y W² representan un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo, un grupo haloalquilsulfonilo o un grupo arilsulfonilo).

La reacción del derivado de pirimidin-2-amina (IV) y el compuesto (VI) que tiene un grupo saliente W² se puede realizar en un solvente en presencia de una base. Como solvente, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, se pueden usar N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, propionitrilo y similares, y como la base, aunque no particularmente limitada, por ejemplo, se pueden usar, hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, metales alcalinos, tal como litio, sodio y potasio, hidróxidos de metales alcalinos, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos, tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, n-butillitio, s-butillitio, t-butillitio y similares.

La reacción del derivado de pirimidin-2-amina (IV) y el derivado cetona (VII) se puede realizar usando un agente reductor en un solvente en presencia o ausencia de un ácido. Durante la reacción, se puede realizar la deshidratación usando un aparato de Dean-Stark o similar. Como solvente, aunque no particularmente limitado, se pueden usar por ejemplo, 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, benceno, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, propionitrilo, metanol, etanol, isopropanol, y similares solos o en combinación. Como el ácido, aunque no particularmente limitado, se pueden usar, por ejemplo, ácidos protónicos tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido benzoico, y ácidos de Lewis tal como tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro y cloruro de estaño. El reactivo reductor no está particularmente limitado, y la reducción catalítica usando un reactivo de borohidruro tal como triacetoxiborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, trimetoxiborohidruro de sodio y trietilborohidruro de litio, o un reactivo de hidruro de aluminio tal como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisopropilaluminio e hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, un metal catalizador y una fuente de hidrógeno se

puede usar. Para la reducción catalítica, como la fuente de hidrógeno, se pueden usar, por ejemplo, hidrógeno, ciclohexadieno, ácido fórmico, formiato de amonio y similares, y como el catalizador metálico, se pueden usar, por ejemplo, paladio/carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio/polvo de carbono, níquel Raney, dióxido de platino, negro de platino y similares.

La reacción del compuesto (III) que tiene un grupo saliente W^1 y el compuesto amina (VIII) se puede realizar en un solvente en presencia de una base. Como solvente, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, se pueden usar N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, propionitrilo y similares, y como la base, aunque no particularmente limitada, por ejemplo, se pueden usar, hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, metales alcalinos, tal como litio, sodio y potasio, hidróxidos de metales alcalinos, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos, tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, n-butillitio, s-butillitio, t-butillitio y similares.

Los ejemplos de los métodos de preparación del derivado aldehído (II), el compuesto (III) que tiene un grupo saliente W^1 , el derivado de pirimidin-2-amina (IV), y el compuesto (VI) que tiene un grupo saliente W^2 usados en las reacciones anteriores se mencionan posteriormente.

1 Métodos de preparación del derivado aldehído representado por la fórmula general (II) y el compuesto representado por la fórmula general (III) que tiene un grupo saliente W^1

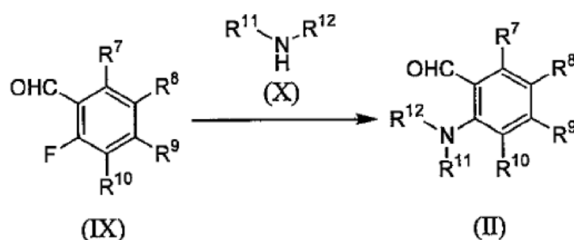
Como el derivado aldehído (II) y el compuesto (III) que tiene un grupo saliente W^1 anteriormente mencionados, se pueden usar compuestos disponibles por sí, o se pueden preparar apropiadamente por un método conocido. Por ejemplo se pueden preparar por los siguientes métodos. Sin embargo, los métodos de preparación no se limitan a los siguientes ejemplos.

Como se muestra en el siguiente esquema de reacción 3, haciendo reaccionar un derivado o-fluoroaldehído representado por la fórmula general (IX) con una amina representada por la fórmula general (X), se puede obtener un derivado aldehído representado por la fórmula general (II).

Esta ruta de reacción se representa por las fórmulas de reacción como sigue.

[Fórmula 4]

Esquema de reacción 3



(en donde R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} tienen los mismos significados que los explicados para la fórmula general (I) mencionada anteriormente).

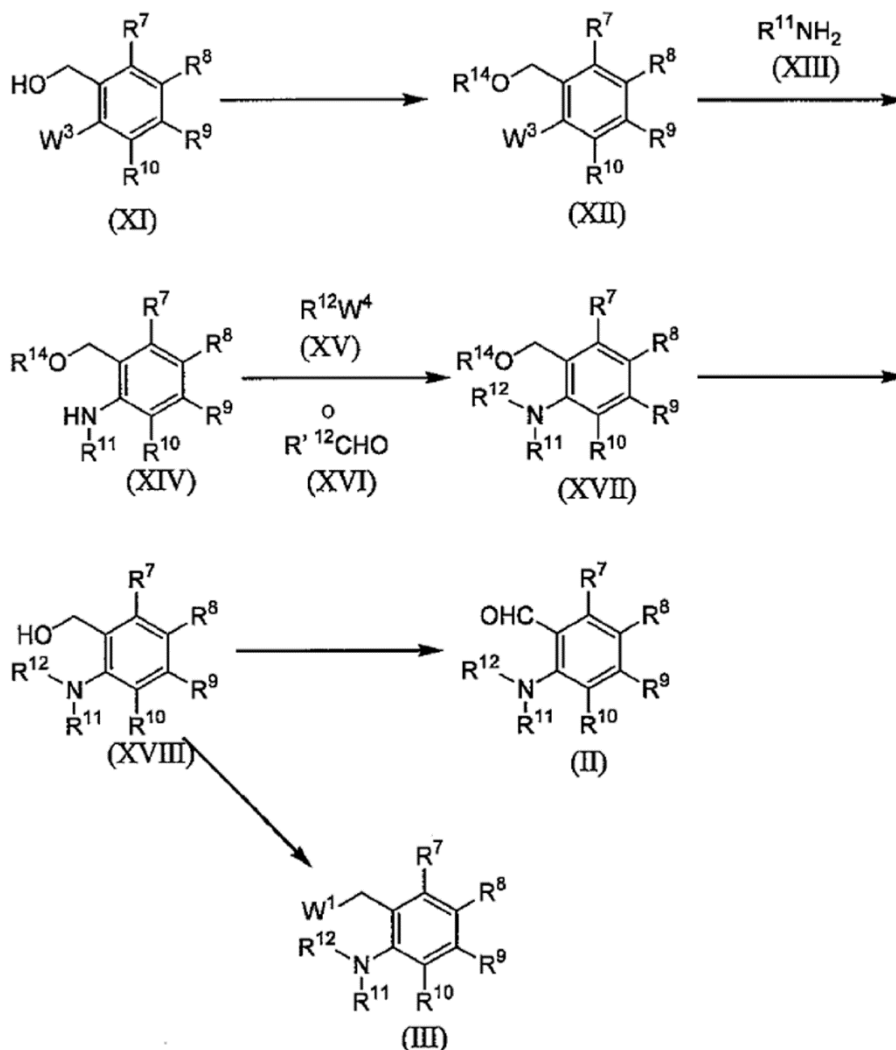
La reacción del derivado o-fluoroaldehído (IX) y la amina (X) se puede realizar en un solvente en presencia o ausencia de una base. Como el solvente, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, agua y similares se pueden usar solos o en combinación. Aunque la base no está particularmente limitada, por ejemplo, se pueden usar, hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, metales alcalinos, tal como litio, sodio y potasio, hidróxidos de metales alcalinos, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos, tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, n-butillitio, s-butillitio, t-butillitio y similares. Aunque las condiciones de reacción se deben cambiar dependiendo del material de partida usado, el compuesto diana se puede obtener realizando la reacción generalmente de 0 a 180°C, preferiblemente de 50 a 160°C, durante 5 minutos a 2 semanas, preferiblemente de 3 horas a 1 semana.

El derivado aldehído (II) y el compuesto (III) que tiene un grupo saliente W^1 también se pueden preparar por el siguiente método. Es decir, como se muestra en el siguiente esquema de reacción 4, protegiendo el grupo hidroxilo de un derivado alcohol representado por la fórmula general (XI) con un grupo protector R^{14} , se puede obtener un compuesto éter representado por la fórmula general (XII). El grupo protector R^{14} en la fórmula general (XII) es un grupo protector generalmente usado como un grupo protector del grupo hidroxilo, y aunque no particularmente limitado, se prefieren el grupo metoximetilo, grupo benciloximetilo, grupo 4-metoxibenciloximetilo, grupo metoxietoximetilo, grupo etoxietilo, grupo t-butildimetilsililo, grupo trietilsililo, grupo t-butildifenilsililo, grupo triisopropilsililo, grupo trifenilsililo, grupo 4-metoxibencilo, grupo bencilo, grupo 3,4-dimetoxibencilo, grupo 2,4,6-trimetilbencilo, grupo tritilo, y similares. Al hacer reaccionar el compuesto éter representado por la fórmula general (XII) y una amina representada por la fórmula general (XIII), se puede obtener un derivado de amina representado por la fórmula general (XIV). Al hacer reaccionar el derivado de amina obtenido representado por la fórmula general (XIV) con un compuesto que tiene un grupo saliente W^4 representado por la fórmula general (XV), o usar un método de aminación reductora en el que un compuesto imina obtenido por una reacción del derivado de amina y el derivado aldehído representado por la fórmula general (XVI) se somete a una reacción de reducción, se puede obtener un derivado de amina representado por la fórmula general (XVII). Al eliminar el grupo protector R^{14} del derivado de amina obtenido representado por la fórmula general (XVII) para obtener un compuesto alcohol representado por la fórmula general (XVIII), y después oxidar el grupo hidroxilo producido, se puede obtener el derivado aldehído representado por la fórmula general (II). Además, al convertir la fracción alcohol del compuesto alcohol representado por la fórmula general (XVIII) en el grupo saliente W^1 , se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general (III) que tiene un grupo saliente W^1 .

[Fórmula 5]

Esquema de reacción 4

25



(en donde R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} tienen los mismos significados que los explicados para la fórmula general (I) mencionada anteriormente, W^3 y W^4 representan un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo, un grupo haloalquilsulfonilo o un grupo arilsulfonilo, R^{14} representa un grupo protector, y R^{12} representa un grupo alquilo inferior, un grupo (cicloalquilo inferior)(alquilo inferior) o un grupo cicloalquilo inferior, cuyo número de átomos de carbono que se unen al átomo de nitrógeno es menor en 1 que el de R^{12})

El método para introducir el grupo protector R^{14} en el derivado alcohol (XI), aunque no particularmente limitado, se puede realizar mediante referencia a un método generalmente usado para la introducción del grupo protector (Protective Groups in Organic Synthesis Tercera Edición, John Wiley & Sons, Inc.).

Para la reacción del compuesto éter obtenido (XII) y la amina (XIII), se puede aplicar un método de reacción de un haluro de arilo y una amina realizado en presencia o ausencia de una base y en presencia o ausencia de un catalizador metálico. Durante la reacción, se puede realizar irradiación de microondas durante la reacción. Como el solvente, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, agua y similares se pueden usar solos o en combinación. Aunque la base no está particularmente limitada, por ejemplo, se pueden usar, hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, metales alcalinos, tal como litio, sodio y potasio, hidróxidos de metales alcalinos, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos, tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, n-butillitio, s-butillitio y similares. Como el catalizador metálico, por ejemplo, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), tris(dibencilidenoacetona)(cloroformo)dipaladio(0), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio y similares se pueden usar solos, y también se puede usar un ligando tal como (2-bifenil)di-t-butilfosfina y (2-bifenil)diciclohexilfosfina en combinación. Aunque las condiciones de reacción se deben cambiar dependiendo del material de partida usado, el compuesto diana se puede obtener realizando la reacción generalmente de 0 a 180°C, preferiblemente de 80 a 160°C, durante 5 minutos a 72 horas, preferiblemente de 10 minutos a 24 horas. Cuando se realiza irradiación de microondas, el compuesto diana se puede obtener empezando la reacción de 0 a 180°C, preferiblemente a temperatura ambiente, con irradiación de microondas, elevando la temperatura de 80 a 150°C, y realizando la reacción durante 1 minuto a 20 horas, preferiblemente de 1 minuto a 3 horas, incluyendo el tiempo de subida de la temperatura.

La reacción del derivado amina (XIV) obtenido en la reacción anterior y el compuesto (XV) que tiene el grupo saliente W^4 se puede realizar en un solvente en presencia de una base. Como el solvente, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, se pueden usar N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, propionitrilo y similares solos o en combinación. Como la base, aunque no particularmente limitada, por ejemplo, se pueden usar, hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, metales alcalinos, tal como litio, sodio y potasio, hidróxidos de metales alcalinos, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos, tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, n-butillitio, s-butillitio, t-butillitio y similares.

La reacción del derivado de amina (XIV) y el derivado aldehído (XVI) se puede realizar usando un reactivo reductor en un solvente en presencia o ausencia de un ácido. Durante la reacción, se puede realizar la deshidratación usando un aparato de Dean-Stark o similar. Como solvente, aunque no particularmente limitado, se pueden usar por ejemplo, 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, benceno, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, propionitrilo, metanol, etanol, isopropanol, y similares solos o en combinación. Como el ácido, aunque no particularmente limitado, se pueden usar, por ejemplo, ácidos protónicos tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico y ácido benzoico, y ácidos de Lewis tal como tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro y cloruro de estaño. El reactivo reductor no está particularmente limitado, y la reducción catalítica usando un reactivo de borohidruro tal como triacetoxiborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, trimetoxiborohidruro de sodio y trietilborohidruro de litio, o un reactivo de hidruro de aluminio tal como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisopropilaluminio e hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio, un metal catalizador y una fuente de hidrógeno se puede usar. Para la reducción catalítica, como la fuente de hidrógeno, se pueden usar, por ejemplo, hidrógeno, ciclohexadieno, ácido fórmico, formiato de amonio y similares, y como el catalizador metálico, se pueden usar, por ejemplo, paladio/carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio/polvo de carbono, níquel Raney, dióxido de platino, negro de platino y similares.

El método para eliminar el grupo protector R^{14} del derivado amina (XVII) obtenido por el método anteriormente mencionado, aunque no particularmente limitado, se puede realizar mediante referencia a un método generalmente usado para la eliminación del grupo protector (Protective Groups in Organic Synthesis Tercera Edición, John Wiley & Sons, Inc.).

Para la reacción de oxidación del compuesto alcohol (XVIII) para su conversión en el derivado aldehído (II), se puede aplicar un método normal para oxidar el grupo hidroxilo en aldehído. Por ejemplo, condiciones de oxidación de

la oxidación de Swern, la oxidación de Moffat, la oxidación de Dess-Martin y similares, y clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), dióxido de manganeso, perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) y similares se pueden usar. Aunque el solvente no está particularmente limitado, por ejemplo, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida y similares se pueden usar solos o en combinación.

5 La reacción para sintetizar el compuesto (III) que tiene un grupo saliente W^1 a partir del compuesto alcohol (XVIII) se pueden seleccionar dependiendo del tipo de grupo saliente como sigue.

10 Cuando W^1 del compuesto (III) que tiene un grupo saliente W^1 es un grupo alquilsulfonilo, un grupo haloalquilsulfonilo o un grupo arilsulfonilo, el compuesto (III) se puede obtener por una reacción del compuesto alcohol (XVIII) y un agente esterificante de ácido alquilsulfónico, un agente esterificante de ácido haloalquilsulfónico o un agente esterificante de ácido arilsulfónico en un solvente en presencia o ausencia de una base. Como el agente esterificante de ácido alquilsulfónico, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, ácido metanosulfónico anhídrido, cloruro de etanosulfonilo, cloruro de bencilsulfonilo, cloruro de aliilsulfonilo y similares se pueden usar. Como el agente esterificante de ácido haloalquilsulfónico, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, ácido trifluorometanosulfónico anhídrido, cloruro de clorometanosulfonilo y similares se pueden usar. Como el agente esterificante de ácido arilsulfónico, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de o-nitrobencenosulfonilo, cloruro de p-nitrobencenosulfonilo y similares se pueden usar. Como el solvente, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, benceno, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, propionitrilo, N,N-dimetilformamida y similares se pueden usar solos o en combinación. Como la base, aunque no particularmente limitada, por ejemplo, bases orgánicas tal como piridina, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), colidina, lutidina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), DABCO, trietilamina, 2,6-di-t-butilpiridina, N,N-diisopropilpentilamina, N,N-diisopropilpentilamina y trimetilamina, hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, hidróxidos de metales alcalinos, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, hidrogenocarbonatos tal como hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio y similares se pueden usar.

30 Cuando W^1 del compuesto (II) que tiene un grupo saliente W^1 es un átomo de halógeno, el compuesto (II) se puede obtener por una reacción del compuesto alcohol (XVIII) y un agente halogenante en un solvente o sin solvente en presencia o ausencia de una base. Los ejemplos del agente halogenante incluyen, aunque no particularmente limitados, agentes de cloración, agentes de bromación o agentes de yodación tales como oxiclorigenante de fósforo, pentacloruro de fósforo, dicloruro de trifenilfosfina, dibromuro de trifenilfosfina, dicloruro de trifenilfosfito, dibromuro de trifenilfosfito, tribromuro de fósforo, cloruro de tionilo, trifenilfosfina y tetracloruro de carbono, trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono, trifenilfosfina, yodo e imidazol, trifenilfosfina y N-yodosuccinimida (NIS), y cloruro de metanosulfonilo y DMAP. Como el solvente, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, benceno, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, propionitrilo y similares se pueden usar solos o en combinación. Como la base, aunque no particularmente limitada, por ejemplo, bases orgánicas tal como piridina, DMAP, colidina, lutidina, DBU, DBN, DABCO, trietilamina, 2,6-di-t-butilpiridina, N,N-diisopropilpentilamina, N,N-diisopropilpentilamina y trimetilamina, carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, hidrogenocarbonatos tal como hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio y similares se pueden usar.

2 Métodos de preparación del derivado de pirimidin-2-amina (IV)

50 Como el derivado de pirimidin-2-amina (IV) anteriormente mencionado, se puede usar un compuesto disponible por sí, o se puede preparar apropiadamente por un método conocido. Por ejemplo, el derivado de pirimidin-2-amina (IV) se puede preparar por los siguientes métodos dependiendo del tipo de R^{13} sustituyendo en la posición 5 del derivado de pirimidin-2-amina (IV). Sin embargo, el método de preparación no está limitado a los siguientes ejemplos.

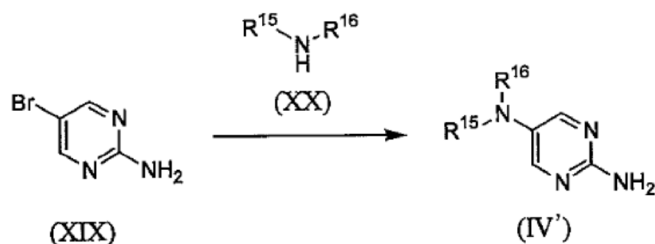
55 2-1 Método de preparación del derivado de pirimidin-2-amina (IV') en donde R^{13} es un grupo di(alquilo inferior)amino o un grupo amino cíclico que puede tener un heteroátomo como un átomo constituyente del anillo

60 Como se muestra en el siguiente esquema de reacción 5, mediante una reacción de 5-bromopirimidin-2-amina (XIX) y una di(alquilo inferior)amina, o una amina cíclica que puede tener un heteroátomo como un átomo constituyente del anillo representados por la fórmula general (XX), se puede obtener el derivado de pirimidin-2-amina representado por la fórmula general (IV') en donde R^{13} es un grupo di(alquilo inferior)amino o un grupo amino cíclico que puede tener un heteroátomo como un átomo constituyente del anillo.

Esta ruta de reacción se representa por una fórmula de reacción como sigue.

65 [Fórmula 6]

Esquema de reacción 5



- 5 (en donde cada uno de R¹⁵ y R¹⁶, iguales o diferentes, es un grupo alquilo inferior, o R¹⁵ y R¹⁶ se combinan para formar una amina cíclica que puede tener un heteroátomo como un átomo constituyente del anillo junto con el átomo de nitrógeno adyacente).

10 Para la reacción de 5-bromopirimidin-2-amina (XIX) y la di(alquilo inferior)amina o amina cíclica que puede tener un heteroátomo como un átomo constituyente del anillo representadas por la fórmula general (XX), se puede aplicar un método para una reacción de un haluro de arilo y una amina realizado en un solvente o sin solvente en presencia o ausencia de una base y en presencia de un catalizador metálico. Esta reacción se puede realizar, por ejemplo, haciendo reaccionar ambos compuestos en un solvente en presencia de un catalizador metálico. Durante la reacción, se puede realizar irradiación de microondas. Como el catalizador metálico, por ejemplo, un complejo de paladio tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), tris(dibencilidenoacetona)(cloroformo)dipaladio(0), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio, o un reactivo de cobre monovalente tal como yoduro cuproso, bromuro cuproso y cianuro cuproso se puede usar solo, y un ligando tal como (2-bifenil)di-*t*-butilfosfina, (2-bifenil)diciclohexilfosfina, tetrametiletilendiamina, N,N'-dimetiletilendiamina, glicina, N,N-dimetilglicina y N-metilglicina también se puede usar en combinación. Como el solvente, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, agua y similares se pueden usar solos o en combinación. Aunque la base no está particularmente limitada, por ejemplo, se pueden usar hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, metales alcalinos, tal como litio, sodio y potasio, hidróxidos de metales alcalinos, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos, tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, *t*-butóxido de sodio, *t*-butóxido de potasio, *n*-butillitio, *s*-butillitio, *t*-butillitio y similares. Respecto a las condiciones de reacción, el compuesto diana se puede obtener realizando la reacción de 0 a 180°C, preferiblemente de 80 a 150°C, durante 1 minuto a 5 días, preferiblemente de 1 hora a 3 días.

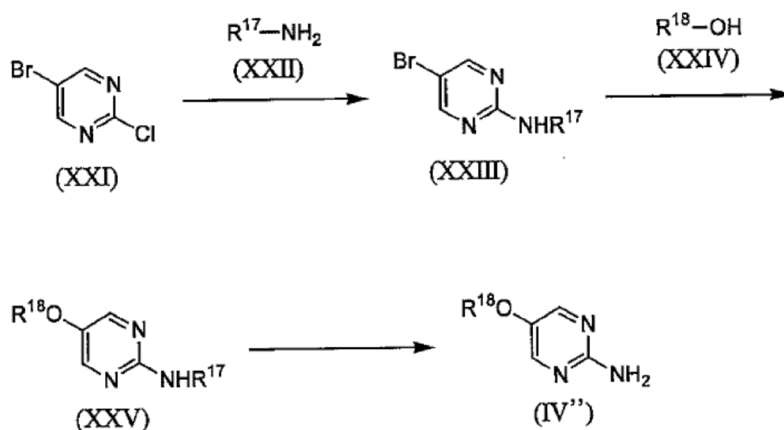
30 2-2 Método de preparación 1 del derivado de 2-aminopirimidina (IV'') en donde R¹³ es un grupo alcoxi inferior, un grupo (alquilo inferior)tio(alcoxi inferior), un grupo (alcoxi inferior)(alcoxi inferior) o un grupo di(alquilo inferior)amino(alcoxi inferior)

35 Como se muestra en el siguiente esquema de reacción 6, mediante una reacción de 5-bromo-2-cloropirimidina (XXI) y una amina sustituida con un grupo funcional eliminable R¹⁷ representada por la fórmula general (XXII), se puede obtener un derivado de pirimidin-2-amina representado por la fórmula general (XXIII). Haciendo reaccionar este derivado de pirimidin-2-amina obtenido representado por la fórmula general (XXIII) y un alcohol de alquilo inferior, un alcohol de (alquilo inferior)tio(alquilo inferior), un alcohol de (alcoxi inferior)(alquilo inferior) o un alcohol di(alquilo inferior)amino(alquilo inferior) representado por la fórmula general (XXIV) para obtener un compuesto éter representado por la fórmula general (XXV), y eliminando R¹⁷ del compuesto éter representado por la fórmula general (XXV), se puede obtener un derivado de pirimidin-2-amina representado por la fórmula general (IV'') en donde R¹³ es un grupo alcoxi inferior, un grupo (alquilo inferior)tio(alcoxi inferior), un grupo (alcoxi inferior)(alcoxi inferior) o un grupo di(alquilo inferior)amino(alcoxi inferior)

45 Esta ruta de reacción se representa por las fórmulas de reacción como sigue.

[Fórmula 7]

50 Esquema de reacción 6



(en donde R^{17} representa un grupo protector, y R^{18} representa un grupo alquilo inferior, un grupo (alquilo inferior)tio(alquilo inferior), un grupo (alcoxi inferior)(alquilo inferior) o un grupo di(alquilo inferior)amino(alquilo inferior)).

Para la reacción de 5-bromo-2-cloropirimidina (XXI) y la amina (XXII), el compuesto diana se puede obtener realizando la reacción en un solvente o sin solvente. Durante la reacción, se puede realizar irradiación de microondas. Como el solvente, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, agua y similares se pueden usar solos o en combinación. Respecto a las condiciones de reacción, aunque se deben cambiar dependiendo del tipo de la amina usada representada por la fórmula general (XXII), el compuesto diana se puede obtener realizando la reacción generalmente de -20 a 180°C , preferiblemente de 0 a 150°C , durante 1 minuto a 24 horas, preferiblemente de 5 minutos a 10 horas.

Para la reacción del derivado de pirimidin-2-amina (XXIII) obtenido y el alcohol (XXIV), se puede aplicar un método para una reacción de un haluro de arilo y un alcohol realizado en un solvente o sin solvente en presencia o ausencia de una base y en presencia de un catalizador metálico. En esta reacción, por ejemplo, haciendo reaccionar ambos compuestos en un solvente en presencia de un catalizador metálico, el compuesto diana, el compuesto éter (XXV), se puede obtener. Durante la reacción, se puede realizar irradiación de microondas. Como el catalizador metálico, por ejemplo, un complejo de paladio tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), tris(dibencilidenoacetona)(cloroformo)dipaladio(0), [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio, o un reactivo de cobre monovalente tal como yoduro cuproso, bromuro cuproso y cianuro cuproso se puede solo, y un ligando tal como (2-bifenil)di-t-butilfosfina, (2-bifenil)diciclohexilfosfina, tetrametiletildiamina, N,N'-dimetiletildiamina, glicina, N,N-dimetilglicina y N-metilglicina también se puede usar en combinación. Como el solvente, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, agua y similares se pueden usar solos o en combinación. Aunque la base no está particularmente limitada, por ejemplo, se pueden usar hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, metales alcalinos, tal como litio, sodio y potasio, hidróxidos de metales alcalinos, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos, tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, n-butillitio, s-butillitio, t-butillitio y similares. Respecto a las condiciones de reacción, el compuesto diana se puede obtener realizando la reacción de 0 a 180°C , preferiblemente de 80 a 150°C , durante 1 minuto a 5 días, preferiblemente de 1 hora a 3 días.

El método para eliminar el grupo protector R^{17} del compuesto éter (XXV) obtenido por el método anteriormente mencionado, aunque no particularmente limitada, se puede realizar mediante referencia a un método generalmente usado para la eliminación del grupo protector (Protective Groups in Organic Synthesis Tercera Edición, John Wiley & Sons, Inc.).

2-3 Método de preparación 2 del derivado de 2-aminopirimidina (IV'') en donde R^{13} es un grupo alcoxi inferior, un grupo (alquilo inferior)tio(alcoxi inferior), un grupo (alcoxi inferior)(alcoxi inferior) o un grupo di(alquilo inferior)amino(alcoxi inferior)

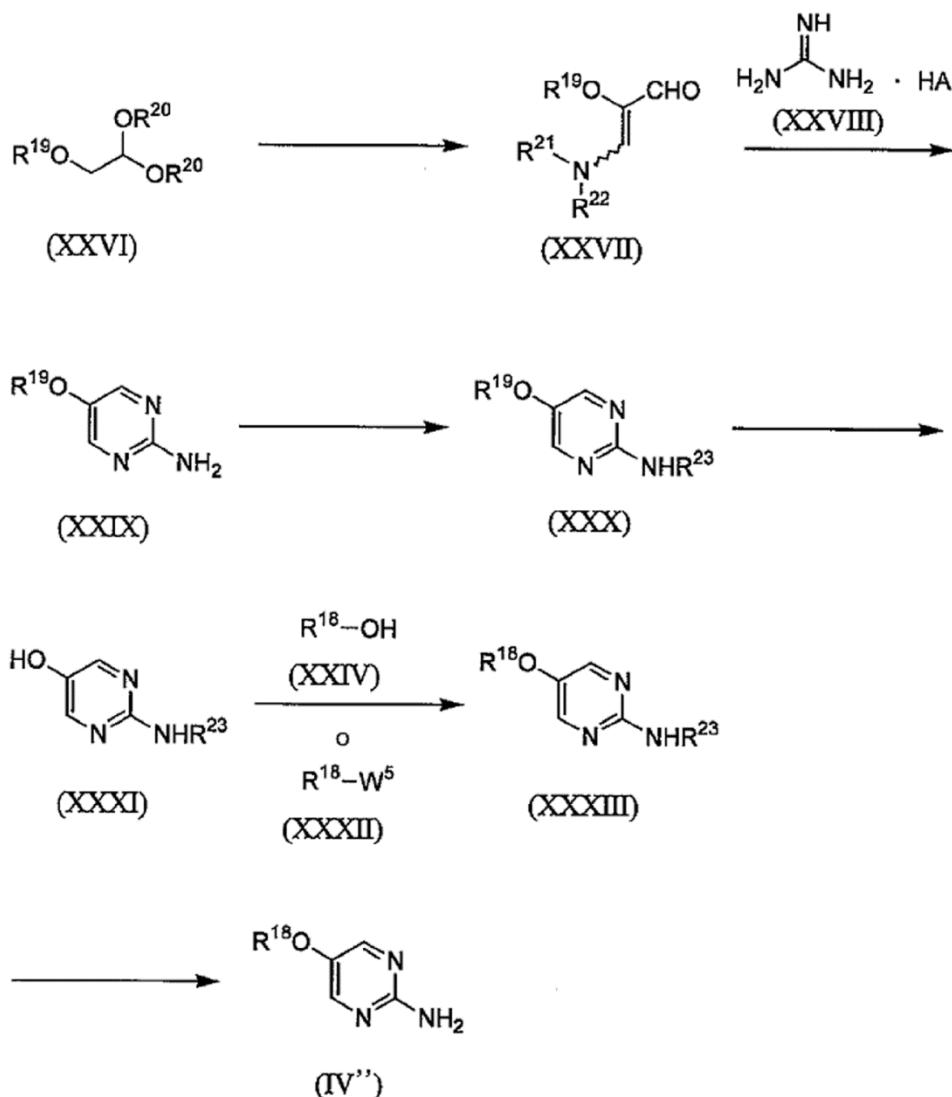
Como se muestra en el siguiente esquema de reacción 7, sometiendo un derivado acetal representado por la fórmula general (XXVI) a la reacción de Vilsmeier, se puede obtener un derivado aminoacroleína representado por la fórmula general (XXVII). Cada uno de R^{19} y R^{20} en la fórmula general (XXVI) es un grupo alquilo inferior, o un grupo protector generalmente usado como grupo protector del grupo hidroxilo, y aunque no particularmente limitados, cada uno de ellos, iguales o diferentes, es preferiblemente grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo bencilo, grupo p-

metoxibencilo, grupo 2,4,6-trimetilbencilo, o similares. R^{21} y R^{22} en la fórmula general (XXVII) son iguales o diferentes, y representan un grupo alquilo inferior o un grupo alquilalquilo que puede tener un sustituyente, o se pueden combinar para formar un anillo heterocíclico saturado que contiene de nitrógeno con el átomo de nitrógeno adyacente, cada uno de ellos, aunque no particularmente limitados, iguales o diferentes, es preferiblemente grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo bencilo, grupo p-metoxibencilo, grupo 2,4,6-trimetilbencilo, o similares, y como el anillo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno formado por R^{21} y R^{22} combinados junto con el átomo de nitrógeno adyacente, piperidina, pirrolidina, morfolina y similares son preferidos. Mediante una reacción de este derivado de aminoacroleína obtenido representado por la fórmula general (XXVII) y una sal de guanidina (XXVIII), el derivado de aminopirimidina representado por la fórmula general (XXIX) se puede obtener. HA en la fórmula general (XXVIII) representa un ácido que forma una sal con guanidina. El ácido que forma una sal de guanidina usado aquí, aunque no particularmente limitado, es preferiblemente ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido acético, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico o similar. Protegiendo el grupo amino del derivado de aminopirimidina (XXIX) con el grupo protector R^{23} , se puede obtener el compuesto representado por la fórmula general (XXX). El grupo protector R^{23} en la fórmula general (XXX) es un grupo protector generalmente usado como un grupo protector del grupo amino, y es, aunque no particularmente limitado, preferiblemente grupo formilo, grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo, grupo hexanoilo, grupo trifluoroacetilo, grupo benzoilo, grupo ciclohexilcarbonilo, grupo benciloxycarbonilo, grupo 2,2,2-tricloroetilcarbonilo, grupo t-butoxicarbonilo, grupo 4-metoxibencilo, grupo bencilo, grupo 3,4-dimetoxibencilo, grupo 2,4,6-trimetilbencilo, grupo trifluorometanosulfonilo o similares. Eliminando R^{19} del compuesto obtenido representado por la fórmula general (XXX), se puede obtener el derivado de hidroxipirimidina representado por la fórmula general (XXXI). Al obtener un compuesto éter representado por la fórmula general (XXXIII) por la reacción de Mitsunobu del derivado de hidroxipirimidina (XXXI) y un alcohol de alquilo inferior, un alcohol de (alquilo inferior)tio(alquilo inferior), un alcohol de (alcoxi inferior)(alquilo inferior) o un alcohol de di(alquilo inferior)amino(alquilo inferior) representado por la fórmula general (XXIV), o una reacción con un compuesto (XXXII) que tiene un grupo saliente W^5 , y eliminar R^{23} del compuesto éter representado por la fórmula general (XXXIII), se puede obtener el derivado de 2-aminopirimidina representado por la fórmula general (IV'') en donde R^{13} es un grupo alcoxi inferior, un grupo (alquilo inferior)tio(alcoxi inferior), un grupo (alcoxi inferior)(alcoxi inferior) o un grupo di(alquilo inferior)amino(alcoxi inferior).

Esta ruta de reacción se representa por las fórmulas de reacción como sigue.

[Fórmula 8]

Esquema de reacción 7



(en donde R^{18} es un grupo alquilo inferior, un grupo (alquilo inferior)tio(alquilo inferior), un grupo (alcoxi inferior)(alquilo inferior) o un grupo di(alquilo inferior)amino(alquilo inferior), R^{19} y R^{20} representan un grupo alquilo inferior o un grupo protector, R^{21} y R^{22} son iguales o diferentes, y representan un grupo alquilo inferior o un grupo aril(alquilo inferior) que puede tener un sustituyente, o se pueden combinar para formar un anillo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno con el átomo de nitrógeno adyacente, R^{23} representa un grupo protector, W^5 representa un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfoniloxi, un grupo haloalquilsulfoniloxi o un grupo arilsulfoniloxi, y HA representa un ácido que forma una sal con guanidina).

Respecto a la reacción de Vilsmeier del derivado acetal (XXVI), el compuesto diana se puede obtener realizando la reacción en un reactivo de Vilsmeier en un solvente o sin solvente. Aunque el reactivo de Vilsmeier no está particularmente limitado, como la formamida usada, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida, N-formilpiperidina, N-formilpirrolidina, N-formilmorfolina y similares se pueden usar, y como el reactivo de fósforo usado, por ejemplo, oxihaluros de fósforo, tal como oxiclورو de fósforo y oxibromuro de fósforo, y haluros de fósforo tales como pentacloruro de fósforo y pentabromuro de fósforo se pueden usar. Como el solvente, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, tetrahidrofurano, tolueno, benceno, dioxano, cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y similares se pueden usar solos o en combinación. Respecto a las condiciones de reacción, aunque deben cambiar dependiendo del derivado de acetal representado por la fórmula general (XXVI) usado, el compuesto diana se puede obtener realizando la reacción generalmente de -20 a 150°C , preferiblemente de 0 a 100°C , durante 5 minutos a 1 semana, preferiblemente de 30 minutos a 100 horas.

Mediante una reacción del derivado de aminoacroleína (XXVII) obtenido y la sal de guanidina (XXVIII) en un solvente en presencia de una base, el compuesto diana, el derivado de aminopirimidina (XIX), se puede obtener. Como la base, aunque no particularmente limitada, por ejemplo, se pueden usar hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, metales alcalinos, tal como litio, sodio y potasio, hidróxidos de metales alcalinos, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos de metales

alcalinos, tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio, diisopropilamida de potasio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, n-butillitio, s-butillitio, t-butillitio y similares.

5 Como el solvente, aunque no particularmente limitado, metanol, etanol, isopropanol, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, tolueno, benceno, dioxano, cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, nitrometano, agua y similares se pueden usar solos o en combinación. Respecto a las condiciones de reacción, aunque deben cambiar dependiendo del derivado de aminoacroleína (XXVII) usado, el compuesto diana se puede obtener realizando la reacción generalmente de -20 a 150°C, preferiblemente de 0 a 100°C, durante 30 minutos a 1 semana, preferiblemente de 30 minutos a 5 días.

El método para introducir el grupo protector R²³ en el grupo amino del derivado de aminopirimidina (XXIX) se puede realizar mediante referencia a un método generalmente usado para la introducción del grupo protector (Protective Groups in Organic Synthesis Tercera Edición, John Wiley & Sons, Inc.).

15 La eliminación de R¹⁹ del compuesto representado por la fórmula general (XXX), aunque no particularmente limitada, se puede realizar en un solvente usando un ácido de Lewis o un ácido protónico. Como el ácido de Lewis, aunque no particularmente limitado, tribromuro de boro, tricloruro de boro, cloruro de aluminio, yoduro de trimetilsililo, trifluorometanosulfonato de trimetilsililo, dicloruro de etilo y aluminio, cloruro de dietilo y aluminio y similares se pueden usar. Como el ácido protónico, aunque no particularmente limitado, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, y similares, se pueden usar. Como el solvente, aunque no particularmente limitado, tolueno, benceno, cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, nitrobenzoceno, acetonitrilo, nitrometano, ácido acético, y similares se pueden usar solos o en combinación. Respecto a las condiciones de reacción, aunque se deben cambiar dependiendo del compuesto representado por la fórmula general (XXX) usado, el compuesto diana se puede obtener realizando la reacción generalmente de -20 a 150°C, preferiblemente de 0 a 120°C, durante 10 minutos a 3 días, preferiblemente de 10 minutos a 30 horas. Cuando R¹⁹ es un grupo arilmetilo tal como grupo bencilo, grupo p-metoxibencilo, y grupo 2,4,6-trimetilbencilo, además de los métodos anteriormente mencionados, la desprotección se puede lograr por hidrogenación. Como la fuente de hidrógeno para la hidrogenación, aunque no particularmente limitada, hidrógeno, ácido fórmico, formiato de amonio, ciclohexadieno y similares, se pueden usar. Como el catalizador de hidrogenación, aunque no particularmente limitado, se pueden usar paladio/carbono, negro de paladio, negro de platino, dióxido de platino, níquel Raney, hidróxido de paladio/carbono en polvo, y similares. Como el solvente, aunque no particularmente limitado, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, ácido acético, agua y similares se pueden usar solos o en combinación. Respecto a las condiciones de reacción, aunque se deben cambiar dependiendo del compuesto representado por la fórmula general (XXX) usado, el compuesto diana se puede obtener realizando la reacción generalmente de 0 a 150°C, preferiblemente de 0 a 100°C, durante 30 minutos a 3 días, preferiblemente de 30 minutos a 50 horas.

40 Mediante la reacción de Mitsunobu del derivado de hidroxipirimidina (XXXI) con el alcohol (XXIV), o una reacción del derivado de hidroxipirimidina (XXXI) con el compuesto (XXXII) que tiene un grupo saliente W⁵, se puede obtener el compuesto éter (XXXIII). La reacción de Mitsunobu del derivado de hidroxipirimidina (XXXI) y el compuesto alcohol (XXIV) se puede realizar en un solvente usando un reactivo de fosfina y un reactivo azo o un reactivo de ácido etilendicarboxílico, o un reactivo de iluro de fosfonio. Como el reactivo de fosfina, aunque no particularmente limitado, se puede usar una trialkilfosfina o una triarilfosfina, específicamente, trimetilfosfina, trietilfosfina, tripropilfosfina, triisopropilfosfina, tributilfosfina, triisobutilfosfina, triciclohexilfosfina, trifenilfosfina, difenilfosfinopoliestireno y similares. Como el reactivo azo, aunque no particularmente limitado, azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)piperidina (ADDP), 1,1'-azobis(N,N'-diisopropilformamida (TIPA), 1,6-dimetil-1,5,7-hexahidro-1,4,6,7-tetrazocin-2,5-diona (DHTD) y similares se pueden usar. Como el reactivo de ácido etilendicarboxílico, aunque no particularmente limitado, maleato de dimetilo, maleato de dietilo, fumarato de dimetilo, fumarato de dietilo y similares se pueden usar. Como el solvente, aunque no particularmente limitado, N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, propionitrilo, nitrometano, acetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, benceno, tolueno, clorobenceno, cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y similares se pueden usar solos o en combinación. Respecto a las condiciones de reacción, aunque se deben cambiar dependiendo del derivado de hidroxipirimidina representado por la fórmula general (XXXI) usado, el compuesto diana se puede obtener realizando la reacción generalmente de 0 a 120°C, preferiblemente de 0 a 100°C, durante 30 minutos a 3 días, preferiblemente de 30 minutos a 50 horas.

55 La reacción del derivado de hidroxipirimidina (XXXI) y el compuesto (XXXII) que tiene un grupo saliente W⁵ se puede realizar en un solvente en presencia de una base. Como el solvente, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, dioxano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, propionitrilo y similares se pueden usar solos o en combinación, y como la base, aunque no particularmente limitada, por ejemplo, se pueden usar hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, metales alcalinos, tal como litio, sodio y potasio, hidróxidos de metales alcalinos, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos, tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, diisopropilamida de litio, diisopropilamida de sodio,

diisopropilamida de potasio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, t-butoxido de sodio, t-butoxido de potasio, n-butillitio, s-butillitio, t-butillitio y similares.

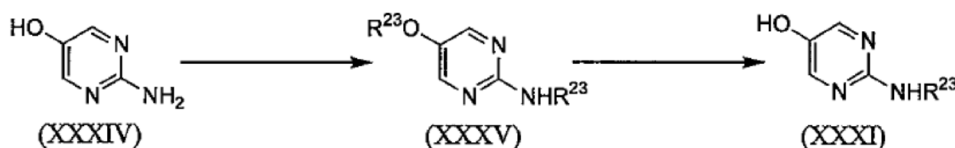
5 El método para eliminar el grupo protector R^{23} del compuesto éter (XXXIII) obtenido por el método anteriormente mencionado, aunque no particularmente limitado, se puede realizar mediante referencia a un método generalmente usado para la introducción del grupo protector (Protective Groups in Organic Synthesis Tercera Edición, John Wiley & Sons, Inc.).

10 Además, el derivado de hidroxipirimidina (XXXI) usado en el método de preparación anteriormente mencionado también se puede preparar por el siguiente método, además de los métodos anteriormente mencionados. Es decir, como se muestra en el siguiente esquema de reacción 8, se puede preparar protegiendo el grupo amino y el grupo hidroxilo de 5-hidroxipirimidin-2-amina (XXXIV) con los grupos protectores R^{23} para obtener un compuesto representado por la fórmula general (XXXV), y eliminando selectivamente el grupo protector R^{23} del grupo funcional oxígeno. El grupo protector R^{23} en la fórmula general (XXXV) generalmente es un grupo protector que se puede introducir tanto en un grupo hidroxilo como un grupo amino, y aunque no particularmente limitado, grupo formilo, grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo, grupo hexanoilo, grupo trimetilacetilo, grupo trifluoroacetilo, grupo benzoilo, grupo ciclohexilcarbonilo, grupo benciloxycarbonilo, grupo 2,2,2-tricloroetilcarbonilo, grupo t-butoxicarbonilo, grupo 4-metoxibencilo, grupo bencilo, grupo 3,4-dimetoxibencilo, grupo 2,4,6-trimetilbencilo, grupo trifluorometanosulfonilo y similares son preferidos.

20 Esta ruta de reacción está representada por las fórmulas de reacción como sigue.

[Fórmula 9]

25 Esquema de reacción 8



30 (en donde R^{23} representa un grupo protector).

35 El método para introducir el grupo protector R^{23} en el grupo amino y el grupo hidroxilo de 5-hidroxipirimidin-2-amina (XXXIV), aunque no particularmente limitado, se puede realizar mediante referencia a un método generalmente usado para la introducción del grupo protector (Protective Groups in Organic Synthesis Tercera Edición, John Wiley & Sons, Inc.).

40 El método para eliminar el grupo protector R^{23} introducido en el grupo funcional oxígeno del compuesto (XXXV) obtenido por el método anteriormente mencionado, aunque no particularmente limitado, se puede realizar mediante referencia a un método generalmente usado para la introducción del grupo protector (Protective Groups in Organic Synthesis Tercera Edición, John Wiley & Sons, Inc.).

3. Método de preparación del compuesto (VI) que tiene un grupo saliente W^2

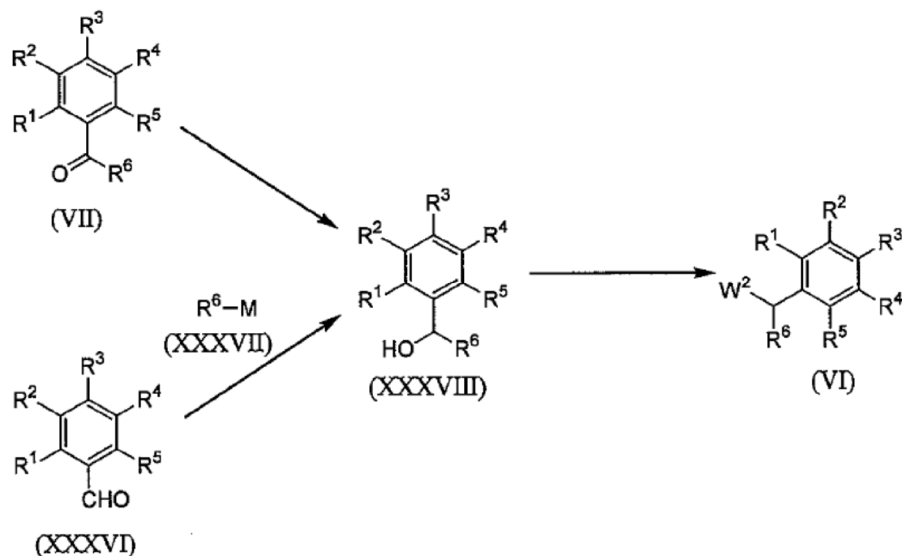
45 Como el anteriormente mencionado el compuesto (VI) que tiene un grupo saliente W^2 , un compuesto disponible se puede usar por sí, o se puede preparar apropiadamente por un método conocido. Por ejemplo, dicho compuesto se puede preparar por el siguiente método. Sin embargo, el método de preparación no está limitado al siguiente ejemplo.

50 Como se muestra en el siguiente esquema de reacción 9, reduciendo el derivado cetona representado por la fórmula general (VII), se puede obtener un derivado alcohol representado por la fórmula general (XXXVIII). Además, haciendo reaccionar un derivado aldehído representado por la fórmula general (XXXVI) con un reactivo de alquilo metal representado por la fórmula general (XXXVII), se puede obtener el derivado alcohol representado por la fórmula general (XXXVIII). Como el metal M en la fórmula general (XXXVII), un metal alcalino tal como litio, sodio y potasio, o una haluro de magnesio que forma un reactivo de Grignard tal como cloruro de magnesio, bromuro de magnesio y yoduro de magnesio es preferido. Convirtiendo la fracción alcohol del derivado alcohol representado por la fórmula general (XXXVIII) en el grupo saliente W^2 , se puede obtener el compuesto que tiene el grupo saliente W^2 representado por la fórmula general (VI).

Esta ruta de reacción se representa por las fórmulas de reacción como sigue.

60 [Fórmula 10]

Esquema de reacción 9



- 5 (en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los mismo significados que los explicados para la fórmula general (I) mencionada anteriormente, y W² representa un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfoniloxi, un grupo haloalquilsulfoniloxi o un grupo arilsulfoniloxi).

10 La reacción de reducción del derivado cetona (VII) se puede realizar en un solvente usando un reactivo reductor. Como el solvente, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, benceno, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, propionitrilo, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares se pueden usar solos o en combinación. Como el agente reductor, aunque no particularmente limitado, se pueden usar reactivos de tipo borohidruro tal como triacetoxiborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, trimetoxiborohidruro de sodio y trietilborohidruro de litio, y reactivos de hidruro de aluminio tal como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisopropilaluminio e hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio.

20 La reacción del derivado aldehído (XXXVI) y el reactivo alquilo metal representado por la fórmula general (XXXVII) se puede realizar haciendo reaccionar ambos compuestos en un solvente anhídrido. Como el solvente, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, tetrahidrofurano, tolueno, dioxano, hexano y similares se pueden usar solos o en combinación. Respecto a las condiciones de reacción, aunque se deben cambiar dependiendo de los materiales de partida usados, el compuesto diana, el compuesto alcohol (XXXVIII), se puede obtener realizando la reacción generalmente de -100 a 100°C, preferiblemente de -78 a 50°C, durante 5 minutos a 72 horas, preferiblemente de 10 minutos a 24 horas.

25 La reacción para sintetizar el compuesto (VI) que tiene el grupo saliente W² a partir del compuesto alcohol (XXXVIII) se puede seleccionar dependiendo del tipo del grupo saliente W² como sigue.

30 Cuando W² del compuesto (VI) que tiene un grupo saliente W² es grupo sulfoniloxi, el compuesto (VI) se puede obtener por una reacción del compuesto alcohol (XXXVIII) y un agente esterificante de ácido sulfónico en un solvente en presencia o ausencia de una base. Como el agente esterificante de ácido sulfónico, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, cloruro de etanosulfonilo, cloruro de bencilsulfonilo, cloruro de alilsulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, anhídrido trifluorometanosulfónico, cloruro de clorometanosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de o-nitrobenzenosulfonilo o cloruro de p-nitrobenzenosulfonilo se pueden usar. Como el solvente, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, benceno, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, propionitrilo, N,N-dimetilformamida y similares se pueden usar solos o en combinación. Como la base, aunque no particularmente limitada, por ejemplo, bases orgánicas tal como piridina, DMAP, colidina, lutidina, DBU, DBN, DABCO, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N,N-diisopropilpentilamina y trimetilamina, hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, hidróxidos de metales alcalinos, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, hidrogenocarbonatos tal como hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio y similares se pueden usar.

45

Quando W^2 del compuesto (VI) que tiene un grupo saliente W^2 es un átomo de halógeno, el compuesto (VI) se puede obtener por una reacción del compuesto alcohol (XXXVIII) y un agente halogenante en un solvente o sin solvente en presencia o ausencia de una base. Los ejemplos del agente halogenante incluyen, aunque no particularmente limitados, agentes de cloración, agentes de bromación o agentes de yodación tales como oxiclورو de fósforo, pentacloruro de fósforo, dicloruro de trifenilfosfina, dibromuro de trifenilfosfina, dicloruro de trifenilfosfito, dibromuro de trifenilfosfito, tribromuro de fósforo, cloruro de tionilo, trifenilfosfina y tetracloruro de carbono, trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono, trifenilfosfina, yodo e imidazol, trifenilfosfina y NIS, y cloruro de metanosulfonilo y DMAP. Como el solvente, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, éter dietílico, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tolueno, benceno, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, propionitrilo y similares se pueden usar solos o en combinación. Como la base, aunque no particularmente limitada, por ejemplo, bases orgánicas tal como piridina, DMAP, colidina, lutidina, DBU, DBN, DABCO, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N,N-diisopropilpentilamina y trimetilamina, carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, hidrogenocarbonatos tal como hidrogenocarbonato de sodio e hidrogenocarbonato de potasio y similares se pueden usar.

Métodos de preparación del compuesto representado por la fórmula general (I) en donde R^{13} es un grupo (alquilo inferior)sulfínil(alcoxi inferior) o un grupo (alquilo inferior)sulfonil(alcoxi inferior) o una sal del mismo o un solvato del mismo

El compuesto representado por la fórmula general (I) en donde R^{13} es un grupo (alquilo inferior)sulfínil(alcoxi inferior) o un grupo (alquilo inferior)sulfonil(alcoxi inferior) también se puede preparar, además de los métodos anteriormente mencionados, por los siguientes pasos de reacción. Es decir, se puede obtener oxidando un átomo de azufre de un compuesto representado por la fórmula general (I) donde R^{13} es un grupo (alquilo inferior)tío(alcoxi inferior), que se prepara usando el derivado de pirimidin-2-amina (IV^{''}) donde R^{13} es un grupo (alquilo inferior)tío(alcoxi inferior).

Como el método de oxidación, se puede aplicar un método normal para convertir un átomo de azufre en el grupo sulfínilo o grupo sulfonilo, y por ejemplo, se puede usar una reacción de oxidación con peróxido de hidrógeno acuoso usando una cantidad catalítica de tungstato de sodio, dicloruro de dióxido de molibdeno o pentacloruro de tantalio, o peryodato de sodio, peryodato de potasio, ácido metacloroperbenzoico (mCPBA), PCC, PDC, N-clorosuccinimida (NCS), N-bromosuccinimida (NBS), NIS, yodo, bromo, y similares. Como el solvente, aunque no particularmente limitado, por ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, acetonitrilo, acetona, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, N,N-dimetilformamida, ácido acético y similares se pueden usar solos o en combinación.

Además, el compuesto representado por la fórmula general (I) en donde R^{13} es un grupo (alquilo inferior)sulfonil(alcoxi inferior) también se puede preparar a partir del compuesto representado por la fórmula general (I) en donde R^{13} es un grupo (alquilo inferior)sulfínil(alcoxi inferior) usando condiciones de la reacción de oxidación similares.

Método de preparación del compuesto representado por la fórmula (I) en donde R^{13} es grupo hidroxil, o una sal del mismo, o un solvato del mismo.

El compuesto representado por la fórmula (I) en donde R^{13} es grupo hidroxil también se puede preparar mediante los siguientes pasos de reacción, así como mediante el uso apropiado de los métodos anteriormente mencionados. Es decir, el compuesto representado por la fórmula (I) en donde R^{13} es grupo hidroxil también se puede preparar preparando un compuesto representado por el compuesto de fórmula general (I) usando el derivado de aminopirimidina (XXIX) como el derivado de pirimidin-2-amino (IV) según el esquema de reacción 1 o 2, y eliminando el grupo protector en la posición de R^{13} .

Los compuestos intermedios y compuestos diana obtenidos por las reacciones anteriormente mencionadas se pueden aislar y purificar según se requiera por métodos de purificación comúnmente usados en el campo de la química orgánica sintética, por ejemplo, filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización, varios tipos de cromatografía, y similares. Los compuestos intermedios también se pueden usar para sucesivas reacciones sin purificación particular.

Además, se pueden aislar varios tipos de isómeros aplicando métodos convencionales que utilizan diferencias de las propiedades fisicoquímicas de los isómeros. Por ejemplo, una mezcla racémica se puede derivar en isómeros ópticamente puros mediante un método de resolución de mezclas racémicas habitual tal como un método de formar sales diastereoisoméricas con un ácido ópticamente activo común tal como el ácido tartárico, y realizar resolución óptica, o un método de usar cromatografía en columna ópticamente activa. Además, la resolución de una mezcla de diastereoisómeros también se puede lograr mediante, por ejemplo, cristalización fraccional, varias técnicas de cromatografía, y similares. Además, un compuesto ópticamente activo también se puede preparar usando un material de partida ópticamente activo adecuado.

El compuesto resultante (I) se puede hacer en sal de adición ácida mediante un método normal. El compuesto también se puede obtener como un solvato con un solvente tal como un solvente de reacción y un solvente de recristalización o un hidrato.

- 5 Los ejemplos de formas farmacéuticas del medicamento que comprende el compuesto de la presente invención, una sal del mismo o un solvato del mismo como principio activo incluyen, por ejemplos, esas para la administración oral tal como comprimido, cápsula, gránulo, polvo y jarabe, y esas para la administración parenteral tal como inyección intravenosa, inyección intramuscular, supositorio, inhalante, preparación transdérmica, colirio y gota nasal. Para preparar formulaciones medicinales en las varias formas farmacéuticas, el principio activo se puede usar solo, o se puede usar en combinación apropiada con otros aditivos farmacéuticamente aceptables tales como excipientes, aglutinantes, rellenos, agentes disgregantes, tensioactivos, lubricantes, agentes dispersantes, agentes tamponantes, conservantes, correctores, perfumes, agentes de recubrimiento y diluyentes para obtenerlos como una composición farmacéutica.
- 10
- 15 El inhibidor de HMG-CoA reductasa usado para composición combinatoria para el medicamento de la presente invención es un compuesto que inhibe la conversión biológica de hidroximetilglutaril-coenzima A en ácido mevalónico, catalizada por la HMG-CoA reductasa, y los ejemplos incluyen lovastatina, simvastatina, fluvastatina, pravastatina, pitavastatina, atorvastatina, rosvastatina y similares.
- 20 Aunque una dosis del medicamento, inhibidor de CETP, o agente que aumenta HDL de la presente invención puede variar dependiendo del peso, edad, sexualidad, y síntomas de un paciente, y similares, generalmente se prefiere que de 0,1 a 500 mg, especialmente de 1 a 300 mg, en términos del compuesto representado por la fórmula general (I), se administren por vía oral o parenteral de una vez o varias veces como porciones divididas para un adulto.

25 Ejemplos

La presente invención se explicará ahora con referencia a los ejemplos. Sin embargo, la presente invención no está limitada a estos ejemplos. Las abreviaturas usadas en los siguientes ejemplos tienen los siguientes significados.

- 30 s: singlete
d: doblete
t: triplete
q: cuatriplete
m: múltiplete
35 br: señal ancha
J: constante de acoplamiento
Hz: hercio
CDCl₃: cloroformo deuterado
d₆-DMSO: dimetilsulfóxido deuterado
40 ¹H-RMN: resonancia magnética nuclear de protón
IR: espectro de absorción de infrarrojo

Ejemplo 1

- 45 Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

Paso 1: Preparación de 5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

- 50 Se preparó 5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina por el método descrito en a) mencionado posteriormente. Además, también se preparó por separado mediante el método descrito en b) mencionado posteriormente. En la preparación, N-(5-hidroxipirimidin-2-il)hexamida, un intermedio de preparación del método b) descrito posteriormente, también se preparó mediante, además del método descrito en b), los métodos descritos en c) y d) mencionados posteriormente.

- 55 a) Preparación de 5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (1)

Se disolvió 5-bromo-2-cloropirimidia (300 mg, 1,55 mmol) calentando a 120°C en 4-metoxibencilamina (2,10 g, 15,4 mmol), y la solución se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se sometió directamente a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 30:1 → 5:1) para purificación para obtener 5-bromo-N-(4-metoxibencil)pirimidin-2-amina (445 mg, 98%) como un sólido amorfo incoloro.

60

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 3,80 (3H, s), 4,52 (2H1, d, J = 5,4 Hz), 5,45 (1H, br), 6,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,28 (2H1, s).

- 65 Se resuspendió 5-bromo-N-(4-metoxibencil)pirimidin-2-amina (300 mg, 1,02 mmol) en tolueno (20 ml), a la suspensión se añadió yoduro cuproso (200 mg, 1,05 mmol), 2-metiltioetanol (1,06 g, 11,5 mmol), N,N'-

5 dimetilendiamina (0,83 g, 9,42 mmol) y carbonato de cesio (400 mg, 1,22 mmol), y la mezcla se agitó a 110°C durante 66 horas en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se separó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo), y después se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice preparativa (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener N-(4-metoxibencil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (172 mg) como un sólido amorfo incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,20 (3H, s), 2,85 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,80 (3H, s), 4,10 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,51 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,31 (1H, br), 6,86 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,05 (2H, s).

10 Se disolvió N-(4-metoxibencil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (172 mg) en ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente, y la solución se agitó a 60°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina en gel de sílice preparativa (cloroformo:metanol = 15:1) para obtener 5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (34 mg, 18% en 2 pasos) como un sólido amorfo incoloro.

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,21 (3H, s), 2,85 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,93 (2H, br), 8,06 (2H, s).

b) Preparación de 5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (2)

20 Se disolvió 5-metoxipirimidin-2-amina (12,3 g, 98,3 mmol) en piridina (123 ml), a la solución se le añadió cloruro de hexanoilo (14,5 g, 108 mmol) en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió glicina acuosa 1 M (98,3 ml) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 hora, y después se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y después se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se azeotropó con tolueno. El residuo resultante se recristalizó de cloroformo-hexano para obtener N-(5-metoxipirimidin-2-il)hexanamida (18,4 g, 84%) como un sólido incoloro.

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,30-1,40 (4H, m), 1,70-1,78 (2H, m), 2,50-2,70 (2H, m), 3,89 (3H, s), 8,10 (1H, br), 8,28 (2H, s).

30 Se resuspendió N-(5-metoxipirimidin-2-il)hexanamida (17,3 g, 77 mmol) en 1,2-dicloroetano (170 ml), a la suspensión se añadió tribromuro de boro (20,5 ml, 216 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo calentado durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (170 ml) con refrigeración en hielo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo resultante se añadió amoniaco saturado en metanol (85 ml) con refrigeración con hielo, y la mezcla se homogenizó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo resultante se le añadió agua, y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y después se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se aisló y purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetona = 2:1) para obtener N-(5-hidroxipirimidin-2-il)hexanamida (9,36 g, 59%) como un sólido amarillo pálido.

40 ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ: 0,86 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,24-1,31 (4H, m), 1,51-1,58 (2H, m), 2,35 (2H, t, J = 7,3 Hz), 8,20 (2H, s), 10,09 (1H, br s), 10,21 (1H, s).

45 Se mezclaron N-(5-hidroxipirimidin-2-il)hexanamida (8,18 g, 39 mmol) y trifetilfosfina (20,5 g, 78 mmol), y se secaron a presión reducida, y después la atmósfera se sustituyó con argón. Estas sustancias se disolvieron calentando en N,N-dimetilformamida (80 ml) anhídrida, y la solución se enfrió a temperatura ambiente, y después se le añadió 2-metiltioetanol (5,40 g, 58,6 mmol). A la mezcla de reacción se le añadió DEAD (solución 2,2 M en tolueno, 26,6 ml, 58,6 mmol) en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (300 ml), y después la mezcla se agitó durante 15 minutos, y después se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y después se concentró a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en amoniaco saturado en metanol (60 ml), y la solución se dejó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 → hexano:acetona = 2:1), el eluato se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en cloroformo calentando. Los cristales obtenidos por refrigeración en hielo de la solución se eliminaron, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó de cloroformo-hexano para obtener N-{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il}hexanamida (6,80 g, 61%) como un sólido marrón oscuro pálido.

60 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,91 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,26-1,41 (4H, m), 1,70-1,78 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,52-2,68 (2H, m), 2,90 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,22 (2H, t, J = 6,6 Hz), 8,21 (1H, br) 8,30 (2H, s).

65 Se resuspendió N-{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il}hexanamida (6,80 g, 24 mmol) en metanol (68 ml), a la suspensión se le añadió metóxido de sodio (solución 1 M en metanol, 120 ml, 120 mmol), las sustancias en la suspensión se disolvieron en un baño de aceite a 60°C, y la solución se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se extrajo con cloroformo y agua, y la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y después se

concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con éter-hexano, y se recogió por filtración para obtener 5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (2,93 g, 59%) como un sólido amarillo pálido.

c) Preparación de N-(5-hidroxi pirimidin-2-il)hexanamida (2)

Se disolvió 5-hidroxi pirimidin-2-amina (40,0 g, 360 mmol) en piridina (200 ml), y a la solución se le añadió cloruro de hexanoilo (121 g, 899 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió metanol (100 ml), la mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y después se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y después se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en metanol (200 ml). A la solución se añadió solución de amoniaco saturado en metanol (250 ml) con refrigeración en hielo y agitación, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetona = 2:1) para obtener N-(5-hidroxi pirimidin-2-il)hexanamida (39,5 g, 52%) como un sólido incoloro.

d) Preparación de N-(5-hidroxi pirimidin-2-il)hexanamida (3)

A [(2,2-dietoxietoxi)metil]benceno (8,30 g, 37,0 mmol) agitado con enfriamiento en hielo se le añadió pentacloruro de fósforo (8,09 g, 38,8 mmol) durante 15 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos, y después se calentó y agitó en un baño de aceite a 75°C durante 75 minutos. La mezcla de reacción se enfrió agitando a temperatura ambiente durante 20 minutos, y después se le añadió N,N-dimetilformamida anhídrida (8,6 ml, 111 mmol) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió hidróxido de sodio acuoso 8 M en un baño de hielo hasta que el pH se volvió 8 o mayor, y después la mezcla se diluyó con agua, y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y después se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetona = 4:1 → 2:1) para obtener 2-(benciloxi)-3-(dimetilamino)acrilaldehído (4,05 g, 53%) como un aceite marrón.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,04 (6H, s), 4,96 (2H, s), 6,17 (1H, s), 7,28-7,43 (5H, m), 8,64 (1H, s).

Se disolvió 2-(benciloxi)-3-(dimetilamino)acrilaldehído (10,9 g, 53 mmol) en N-metilpirrolidona (85 ml), a la solución se añadió clorhidrato de guanidina (15,3 g, 160 mmol), y después a la mezcla se le añadió hidruro de sodio (al 50% en aceite, 15,3 g, 320 mmol) con agitación en un baño de hielo, y se agitó en un baño de aceite a 80°C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua en un baño de hielo para descomponer el hidruro de sodio excesivo, y después se extrajo con éter y agua, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetona = 10:1 → 4:1 → 2:1 → 1:1), y el eluato se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo resultante se lavó con éter-hexano, y se recogió por filtración para obtener 5-(benciloxi)pirimidin-2-amina (6,99 g, 65%) como un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 4,76 (2H, br s), 5,03 (2H, s), 7,28-7,43 (5H, m), 8,08 (2H, s).

A una solución de 5-(benciloxi)pirimidin-2-amina (60,0 g, 0,30 mmol) en diclorometano (400 ml) se le añadió piridina (30 ml, 0,37 mmol), a la mezcla se le añadió gota a gota una solución de cloruro de hexanoilo (46,0 g, 0,34 mmol) en diclorometano (100 ml) con agitación en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (500 ml), y se extrajo con cloroformo, y la fase orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó de cloroformo:hexano para obtener N-[5-(benciloxi)pirimidin-2-il]hexanamida (87,1 g, 98%) como agujas incoloras.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,90 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,34-1,39 (4H, m), 1,69-1,75 (2H, m), 2,55-2,61 (2H, m), 5,12 (2H, s), 7,34-7,44 (5H, m), 7,96 (1H, br), 8,32 (2H, s).

Se disolvió N-[5-(benciloxi)pirimidin-2-il]hexanamida (87,1 g, 0,29 mmol) en metanol (2,4 l), a la solución se añadió paladio/carbono al 10% (20 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 30:1) para obtener N-(5-hidroxi pirimidin-2-il)hexanamida (28,0 g, 46%) como un sólido amarillo pálido.

Paso 2: Preparación de 1-bromo-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etano

A una solución de 3,5-bis(trifluorometil)acetofenona (2,00 g, 7,81 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió borohidruro de sodio (591 mg, 15,6 mmol) con agitación en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M en un baño de hielo hasta que el pH

fue 7 o menor, y después se concentró a presión reducida, al residuo resultante se le añadió agua (20 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y después se concentró a presión reducida para obtener 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etanol (2,00 g, 99%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,55 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,00 (1H, br s), 5,05 (1H, q, J = 6,6 Hz), 7,79 (1H, s), 7,85 (2H, s).

A una solución de 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etanol (500 mg, 1,94 mmol) en tolueno (5 ml) se añadió tribromuro de fósforo (550 mg, 2,03 mmol), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y después se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener 1-bromo-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etano (258 mg, 41%) como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 2,08 (3H, d, J = 7,1 Hz), 5,21 (1H, q, J = 7,1 Hz), 7,81 (1H, s), 7,87 (2H, s).

Paso 3: Preparación de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído

A una solución de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído (3,00 g, 15,6 mmol) en tolueno (60 ml) se añadió N-(ciclopentilmetil)-N-etilamina (2,70 g, 21,2 mmol) sintetizada por el método descrito en la publicación de patente internacional WO2006/073973 y carbonato de potasio (6,50 g, 47,0 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo calentando durante 68 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió agua, y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:1) para obtener 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído (3,34 g, 71%) como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,09-1,19 (5H, m), 1,43-1,72 (6H, m), 2,15 (1H, m), 3,17 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,33 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,18 (1H, s).

Paso 4: Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

A una solución de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído (3,34 g, 11,2 mmol) obtenida en el paso 3 y 5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (2,27 g, 12,3 mmol) obtenida en el paso 1 en tolueno (80 ml) se añadió ácido acético (317 mg, 5,19 mmol), y la mezcla se sometió a reflujo calentando durante 4 horas con un aparato de Dean-Stark. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,73 g, 22,3 mmol) en un baño de hielo con agitación, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua, y se extrajo con cloroformo, y después la fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:1 → 10:1 → 4:1) para obtener N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (4,39 g, 84%) como un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,03 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,15-1,23 (2H, m), 1,43-1,66 (4H, m), 1,67-1,76 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,85 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,95 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,04 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,12 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,69 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,54 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (1H, s), 8,07 (2H, s).

A una solución agitada de N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (4,39 g, 9,37 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) con refrigeración en hielo se añadió hidruro de sodio (al 50% en aceite, 1,80 g, 37,5 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Después de enfriar a -78°C, a la mezcla de reacción se añadió una solución de 1-bromo-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etano (6,02 g, 18,7 mmol) obtenida en el paso 2 en N,N-dimetilformamida (40 ml), y la mezcla se agitó durante 2,5 horas con calentamiento a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido, y después se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:1) para obtener el compuesto diana N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (6,03 g, 91%) como un aceite amarillo pálido.

Ejemplos 2 y 3

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]pirimidin-2-amina y N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina

A una solución de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina (348 mg, 0,49 mmol) obtenida en el ejemplo 1 en acetonitrilo (7 ml) se añadió dicloruro de dióxido de molibdeno (14,6 mg, 0,073 mmol) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (220 mg, 1,94 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. A la mezcla se reaccionó se añadió sulfito de sodio acuoso saturado, y se extrajo con cloroformo. A continuación, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio acuoso y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en capa fina de gel de sílice preparativa (hexano:acetona = 2:1) para obtener N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]pirimidin-2-amina (compuesto del ejemplo 2, 32,8 mg, 9%) como un aceite amarillo, y N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina (compuesto del ejemplo 3, 295 mg, 81%) como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 4

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-metoxifenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando 2-fluoro-5-metoxibenzaldehído en lugar de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzalaldehído, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 3 del ejemplo 1 para obtener 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-metoxibenzaldehído como un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,98 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,09-1,24 (2H, m), 1,38-1,70 (6H, m), 1,94 (1H, m), 2,94 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,06 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,83 (3H, s), 7,12 (1H, dd, 3,2, 8,8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 (1H, d, J = 3,2 Hz), 10,49 (1H, s).

Usando 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-metoxibenzaldehído en lugar de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzalaldehído, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-metoxifenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 5

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-metoxifenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-metoxifenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina obtenida en el ejemplo 4 en lugar de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-metoxifenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 6

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3,5-difluorofenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando 2,3,5-trifluorobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzalaldehído, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 3 del ejemplo 1 para obtener 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3,5-difluorobenzaldehído como un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,99 (H, t, J = 6,6 Hz), 1,07-1,20 (2H, m), 1,41-1,70 (6H, m), 1,89 (1H, m), 3,03 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,13 (2H, q, J = 6,6 Hz), 7,04 (1H, m), 7,34 (1H, m), 10,50 (1H, d., J = 3,4 Hz).

Usando 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3,5-difluorobenzaldehído en lugar de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzalaldehído se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3,5-difluorofenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 7

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3,5-difluorofenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando $N\text{-}\{1\text{-}[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]etil}\}\text{-}N\text{-}\{2\text{-}[(\text{ciclopentilmetil})(\text{etil})\text{amino}]\text{-}3,5\text{-difluorofenil}\}\text{metil}\}\text{-}5\text{-}[2\text{-}(\text{metiltio})\text{etoxi}]\text{pirimidin-2-amina}$ obtenida en el ejemplo 6 en lugar de $N\text{-}\{1\text{-}[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]etil}\}\text{-}N\text{-}\{2\text{-}[(\text{ciclopentilmetil})(\text{etil})\text{amino}]\text{-}5\text{-}(trifluorometil)fenil}\}\text{metil}\}\text{-}5\text{-}[2\text{-}(\text{metiltio})\text{etoxi}]\text{pirimidin-2-amina}$, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto diana, $N\text{-}\{1\text{-}[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]etil}\}\text{-}N\text{-}\{2\text{-}[(\text{ciclopentilmetil})(\text{etil})\text{amino}]\text{-}3,5\text{-difluorofenil}\}\text{metil}\}\text{-}5\text{-}[2\text{-}(\text{metilsulfonil})\text{etoxi}]\text{pirimidin-2-amina}$, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 8

Preparación de $N\text{-}\{1\text{-}[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]etil}\}\text{-}N\text{-}\{2\text{-}[(\text{ciclopentilmetil})(\text{etil})\text{amino}]\text{-}5\text{-metilfenil}\}\text{metil}\}\text{-}5\text{-}[2\text{-}(\text{metiltio})\text{etoxi}]\text{pirimidin-2-amina}$

Usando 2-fluoro-5-metilbenzaldehído en lugar de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 3 del ejemplo 1 para obtener 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-metilbenzaldehído como un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,00 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,14-1,19 (2H, m), 1,43-1,67 (6H, m), 2,01 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,99 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 3,12 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J = 2,2, 8,3$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 10,39 (1H, s).

Usando 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-metilbenzaldehído en lugar de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, $N\text{-}\{1\text{-}[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]etil}\}\text{-}N\text{-}\{2\text{-}[(\text{ciclopentilmetil})(\text{etil})\text{amino}]\text{-}5\text{-metilfenil}\}\text{metil}\}\text{-}5\text{-}[2\text{-}(\text{metiltio})\text{etoxi}]\text{pirimidin-2-amina}$, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 9

Preparación de $N\text{-}\{1\text{-}[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]etil}\}\text{-}N\text{-}\{2\text{-}[(\text{ciclopentilmetil})(\text{etil})\text{amino}]\text{-}5\text{-metilfenil}\}\text{metil}\}\text{-}5\text{-}[2\text{-}(\text{metilsulfonil})\text{etoxi}]\text{pirimidin-2-amina}$

Usando $N\text{-}\{1\text{-}[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]etil}\}\text{-}N\text{-}\{2\text{-}[(\text{ciclopentilmetil})(\text{etil})\text{amino}]\text{-}5\text{-metilfenil}\}\text{metil}\}\text{-}5\text{-}[2\text{-}(\text{metiltio})\text{etoxi}]\text{pirimidin-2-amina}$ obtenida en el ejemplo 8 en lugar de $N\text{-}\{1\text{-}[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]etil}\}\text{-}N\text{-}\{2\text{-}[(\text{ciclopentilmetil})(\text{etil})\text{amino}]\text{-}5\text{-}(trifluorometil)fenil}\}\text{metil}\}\text{-}5\text{-}[2\text{-}(\text{metiltio})\text{etoxi}]\text{pirimidin-2-amina}$, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto diana, $N\text{-}\{1\text{-}[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]etil}\}\text{-}N\text{-}\{2\text{-}[(\text{ciclopentilmetil})(\text{etil})\text{amino}]\text{-}5\text{-metilfenil}\}\text{metil}\}\text{-}5\text{-}[2\text{-}(\text{metilsulfonil})\text{etoxi}]\text{pirimidin-2-amina}$, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 10

Preparación de $N\text{-}\{1\text{-}[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]etil}\}\text{-}N\text{-}\{2\text{-}[(\text{ciclopentilmetil})(\text{etil})\text{amino}]\text{-}4\text{-fluorofenil}\}\text{metil}\}\text{-}5\text{-}[2\text{-}(\text{metiltio})\text{etoxi}]\text{pirimidin-2-amina}$

Usando 2,4-difluorobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 3 del ejemplo 1 para obtener 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-fluorobenzaldehído como un aceite amarillo.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,07 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,10-1,21 (2H, m), 1,42-1,73 (6H, m), 2,11 (1H, m), 3,06 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 3,23 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,75 (1H, m), 6,82 (1H, dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz), 7,81 (1H, dd, $J = 7,1, 8,8$ Hz), 10,18 (1H, s).

Usando 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-fluorobenzaldehído en lugar de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, $N\text{-}\{1\text{-}[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]etil}\}\text{-}N\text{-}\{2\text{-}[(\text{ciclopentilmetil})(\text{etil})\text{amino}]\text{-}4\text{-fluorofenil}\}\text{metil}\}\text{-}5\text{-}[2\text{-}(\text{metiltio})\text{etoxi}]\text{pirimidin-2-amina}$, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 11

Preparación de $N\text{-}\{1\text{-}[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]etil}\}\text{-}N\text{-}\{2\text{-}[(\text{ciclopentilmetil})(\text{etil})\text{amino}]\text{-}4\text{-fluorofenil}\}\text{metil}\}\text{-}5\text{-}[2\text{-}(\text{metilsulfonil})\text{etoxi}]\text{pirimidin-2-amina}$

Usando $N\text{-}\{1\text{-}[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]etil}\}\text{-}N\text{-}\{2\text{-}[(\text{ciclopentilmetil})(\text{etil})\text{amino}]\text{-}4\text{-fluorofenil}\}\text{metil}\}\text{-}5\text{-}[2\text{-}(\text{metiltio})\text{etoxi}]\text{pirimidin-2-amina}$ obtenido en el ejemplo 10 en lugar de $N\text{-}\{1\text{-}[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]etil}\}\text{-}N\text{-}\{2\text{-}[(\text{ciclopentilmetil})(\text{etil})\text{amino}]\text{-}5\text{-}(trifluorometil)fenil}\}\text{metil}\}\text{-}5\text{-}[2\text{-}(\text{metiltio})\text{etoxi}]\text{pirimidin-2-amina}$, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto diana, $N\text{-}\{1\text{-}[3,5\text{-bis(trifluorometil)fenil]etil}\}\text{-}N\text{-}\{2\text{-}[(\text{ciclopentilmetil})(\text{etil})\text{amino}]\text{-}4\text{-fluorofenil}\}\text{metil}\}\text{-}5\text{-}[2\text{-}(\text{metilsulfonil})\text{etoxi}]\text{pirimidin-2-amina}$, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 12

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-metoxifenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando 2-fluoro-4-metoxialdehído en lugar de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 3 del ejemplo 1 para obtener 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-metoxibenzaldehído como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,05 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,14-1,19 (2H, m), 1,46-1,68 (6H, m), 2,10 (1H, m), 3,03 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,89 (3H, s), 6,60-6,64 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 9,5 Hz), 10,18 (1H, s).

Usando 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-metoxibenzaldehído en lugar de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-metoxifenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 13

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-metoxifenil}metil)-5-(2-metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-metoxifenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina obtenida en el ejemplo 12 en lugar de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-metoxifenil}metil)-5-(2-metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 14

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 3 del ejemplo 1 para obtener 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-(trifluorometil)benzaldehído como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,05-1,19 (5H, m), 1,50-1,71 (6H, m), 2,08 (1H, m), 3,12 (2H, d, J = 7,8 Hz), 3,26 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,37 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,28 (1H, s).

Usando 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplos 15 y 16

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-(ciclopentilmetil)(etil)amino)-4-(trifluorometil)fenil}metil)-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina y N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina obtenida en el ejemplo 14 en lugar de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los de los ejemplos 2 y 3 para obtener, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-(ciclopentilmetil)(etil)amino)-4-(trifluorometil)fenil}metil)-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina (compuesto del ejemplo 15) como un aceite amarillo pálido, y N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina (compuesto del ejemplo 16) como un aceite amarillo pálido, respectivamente.

Ejemplo 17

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-cloro-6-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3-metilfenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando 2-cloro-6-fluoro-3-metilbenzaldehído en lugar de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 3 del ejemplo 1 para obtener 2-cloro-6-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3-metilbenzaldehído como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,01 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,08-1,20 (2H, m), 1,43-1,73 (6H, m), 2,05 (1H, m), 2,36 (3H, s), 3,00 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,11 (2H, q, J = 6,8 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,25 (1H, s).

Usando 2-cloro-6-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3-metilbenzaldehído en lugar de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-cloro-6-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3-metilfenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 18

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-cloro-6-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3-metilfenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-cloro-6-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3-metilfenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina obtenida en el ejemplo 17 en lugar de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-cloro-6-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3-metilfenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 19

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando 2-fluorobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 3 del ejemplo 1 para obtener 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]benzaldehído como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,11-1,21 (2H, m), 1,42-1,72 (6H, m), 2,07 (1H, m), 3,06 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,08 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,49 (1H, dt, J = 1,6, 8,1 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 1,6, 8,1 Hz), 10,35 (1H, s).

Usando 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]benzaldehído en lugar de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 20

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina obtenida en el ejemplo 19 en lugar de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 21

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4,5-difluorofenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando 2,4,5-trifluorobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 3 del ejemplo 1 para obtener 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4,5-difluorobenzaldehído como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,04 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,09-1,23 (2H, m), 1,43-1,71 (6H, m), 2,02 (1H, m), 2,99 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,15 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 6,6, 12,0 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 9,3, 10,2 Hz), 10,26 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Usando 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4,5-difluorobenzaldehído en lugar de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4,5-difluorofenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 22

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4,5-difluorofenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4,5-difluorofenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina obtenida en el ejemplo 21 en lugar de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4,5-difluorofenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite marrón pálido.

Ejemplo 23

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{4-cloro-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando 4-cloro-2-fluorobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 3 del ejemplo 1 para obtener 4-cloro-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]benzaldehído como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,07 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,09-1,20 (2H, m), 1,43-1,73 (6H, m), 2,10 (1H, m), 3,06 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,22 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 2,0, 8,3 Hz), 7,12 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,3 Hz), 10,22 (1H, s).

Usando 4-cloro-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]benzaldehído en lugar de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{4-cloro-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 24

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{4-cloro-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{4-cloro-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina preparada en el ejemplo 23 en lugar de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{4-cloro-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite marrón pálido.

Ejemplo 25

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-fluorofenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando 2,5-difluorobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 3 del ejemplo 1 para obtener 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-fluorobenzaldehído como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,11-1,21 (2H, m), 1,42-1,69 (6H, m), 1,98 (1H, m), 2,99 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,11 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,21-7,25 (2H, m), 7,48 (1H, m), 10,40 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Usando 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-fluorobenzaldehído en lugar de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-fluorofenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite marrón pálido.

Ejemplo 26

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-fluorofenil}metil)-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina

5 Usando N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-fluorofenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina obtenida en el ejemplo 25 en lugar de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

10 Ejemplo 27

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({4-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

15 Usando 4-bromo-2-fluorobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 3 del ejemplo 1 para obtener 4-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]benzaldehído como un aceite amarillo.

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,04-1,19 (5H, m), 1,49-1,69 (6H, m), 2,10 (1H, m), 3,05 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,21 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,28 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 10,22 (1H, s).

25 Usando 4-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]benzaldehído en lugar de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({4-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 28

30 Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({4-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina

35 Usando N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({4-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina obtenida en el ejemplo 27 en lugar de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({4-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo pálido.

40 Ejemplo 29

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({5-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

45 Usando 5-bromo-2-fluorobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 3 del ejemplo 1 para obtener 5-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]benzaldehído como un aceite amarillo.

50 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,04-1,19 (5H, m), 1,49-1,69 (6H, m), 2,04 (1H, m), 3,03 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,89 (1H, s), 10,23 (1H, s).

55 Usando 5-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]benzaldehído en lugar de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({5-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 30 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({5-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina

60 Usando N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({5-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina obtenida en el ejemplo 29 en lugar de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({5-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo pálido.

65

Ejemplo 31

Preparación de 3-{1-[(2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-trifluorometilfenil]metil){5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il}amino]etil}-5-(trifluorometil)benzonitrilo

Se disolvió 3-(hidroximetil)5-(trifluorometil)benzonitrilo (2,70 g, 13,4 mmol) sintetizado por el método descrito en la publicación sin examinar de patente japonesa (Kokai) No. 2003-221376 en acetona (30 ml), a la solución se añadió reactivo de Jones 2 M (26,8 ml, 53,6 mmol), y la mezcla se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml), y después se extrajo con éter. Las fases orgánicas se combinaron, y se extrajeron inversamente con hidróxido de sodio acuoso 2 M, y después la fase acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidrido, y se concentró a presión reducida para obtener ácido 3-ciano-5-(trifluorometil)benzoico (2,44 g, 85%) como un sólido incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,18 (1H, s), 8,60 (2H, s).

A una solución de ácido 3-ciano-5-(trifluorometil)benzoico (200 mg, 0,93 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) agitada en un baño de hielo se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxamina (145 mg, 1,49 mmol), N,N-diisopropiletilamina (470 mg, 3,64 mmol) y cianofosfato de dietilo (DEPC, 227 mg, 1,39 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo resultante se añadió ácido clorhídrico 1 M (0,5 ml), y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, después se secó sobre sulfato de sodio anhidrido, y se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener 3-ciano-N-metoxi-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (196 mg, 82%) como un sólido amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,42 (3H, s), 3,56 (3H, s), 8,00 (1H, s), 8,22 (2H, s).

A una solución de 3-ciano-N-metoxi-N-metil-5-(trifluorometil)benzamida (196 mg, 0,76 mmol) en tetrahidrofurano anhidrido (2 ml) agitada en un baño de hielo se añadió bromuro de metilmagnesio (solución 0,96 M en éter, 0,95 ml, 0,91 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo, y después la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidrido, y después se concentró a presión reducida para obtener 3-acetil-5-(trifluorometil)benzonitrilo (162 mg, 100%) como un aceite amarillo pálido.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,70 (3H, s), 8,10 (1H, s), 8,41 (2H, s).

Usando 3-acetil-5-(trifluorometil)benzonitrilo en lugar de 3,5-bis(trifluorometil)acetofenona, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 2 del ejemplo 1 para obtener 3-(1-bromoetil)-5-(trifluorometil)benzonitrilo como un aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 2,07 (3H, d, J = 7,1 Hz), 5,57 (1H, m), 7,90 (1H, s), 7,92 (2H, s).

Usando 3-(1-bromoetil)-5-(trifluorometil)benzonitrilo en lugar de 1-bromo-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etano, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, 3-{1-[(2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-trifluorometilfenil]metil){5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il}amino]etil}-5-(trifluorometil)benzonitrilo, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 32

Preparación de 3-{1-[(2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-trifluorometilfenil]metil){5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-il}amino]etil}-5-(trifluorometil)benzonitrilo

Usando 3-{1-[(2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-trifluorometilfenil]metil){5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il}amino]etil}-5-(trifluorometil)benzonitrilo obtenido en el ejemplo 31 en lugar de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto diana, 3-{1-[(2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-trifluorometilfenil]metil){5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-il}amino]etil}-5-(trifluorometil)benzonitrilo, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 33

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propil}-N-{2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

A una solución de 3,5-bis(trifluorometil)benzaldehído (300 mg, 1,24 mmol) en tetrahidrofurano anhidrido (3 ml) agitada en un baño de hielo se añadió bromuro de etilmagnesio (solución 1 M en tetrahidrofurano anhidrido, 1,86 ml,

1,86 mmol), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 M en un baño de hielo hasta que el pH fue 7 o menor, y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidrido, y después se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para obtener 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-propanol (165 mg, 49%) como un sólido incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,77-1,84 (2H, m), 2,01 (1H, d, J = 3,6 Hz), 4,79 (1H, m), 7,79 (1H, s), 7,82 (2H, s).

Usando 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-1-propanol en lugar de 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etanol, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 2 del ejemplo 1 para obtener 1-bromo-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propano como un aceite amarillo pálido.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,14-2,34 (2H, m), 4,90 (1H, m), 7,80 (1H, s), 7,83 (2H, s).

Usando 1-bromo-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propano en lugar de 1-bromo-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etano, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propil}-N-{2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil}-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 34

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propil}-N-{2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil}-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propil}-N-{2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil}-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina obtenida en el ejemplo 33 en lugar de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil}-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propil}-N-{2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil}-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo 35

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{2-(piperidino)-5-(trifluorometil)fenil}metil}-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando piperidina en lugar de N-(ciclopentilmetil)-N-etilamina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 3 del ejemplo 1 para obtener 2-(piperidino)-5-(trifluorometil)benzaldehído como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 1,57-1,69 (2H, m), 1,70-1,82 (4H, m), 3,08-3,18 (4H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 2,3, 8,5 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 10,20 (1H, s).

Usando 2-(piperidino)-5-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{2-(piperidino)-5-(trifluorometil)fenil}metil}-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina como un aceite amarillo.

Ejemplo 36

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{2-(piperidino)-5-(trifluorometil)fenil}metil}-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{2-(piperidino)-5-(trifluorometil)fenil}metil}-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina obtenida en el ejemplo 35 en lugar de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil}-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{2-(piperidino)-5-(trifluorometil)fenil}metil}-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina, como un amorfo incoloro.

Ejemplo 37

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{2-(morfolino)-5-(trifluorometil)fenil}metil}-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando morfolina en lugar de N-(ciclopentilmetil)-N-etilamina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 3 del ejemplo 1 para obtener 2-(morfolino)-5-(trifluorometil)benzaldehído como un aceite amarillo.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,12-3,20 (4H, m), 3,87-3,95 (4H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,25 (1H, s).

Usando 2-(morfolino)-5-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-[[2-(morfolino)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina como un aceite marrón.

Ejemplo 38

15 Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-[[2-(morfolino)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-[[2-(morfolino)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina obtenida en el ejemplo 37 en lugar de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-[[2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-[[2-(morfolino)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina, como un polvo cristalino amarillo pálido.

25 Ejemplo 39

Preparación de N-{1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil}-N-[[2-(4-metilpiperidino)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

30 Usando 4-metilpiperidina en lugar de N-(ciclopentilmetil)-N-etilamina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 3 del ejemplo 1 para obtener 2-(4-metilpiperidino)-5-(trifluorometil)benzaldehído como un aceite amarillo.

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,03 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,36-1,51 (2H, m), 1,59 (1H, m), 1,70-1,84 (2H, m), 2,88-3,02 (2H, m), 3,28-3,42 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 2,2, 8,5 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,2 Hz), 10,18 (1H, s).

Usando 2-(4-metilpiperidino)-5-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, N-{1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil}-N-[[2-(4-metilpiperidino)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina como un aceite amarillo.

Ejemplo 40

45 Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-[[2-(4-metilpiperidino)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina

Usando N-{1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etil}-N-[[2-(4-metilpiperidino)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina obtenida en el ejemplo 39 en lugar de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-[[2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-[[2-(4-metilpiperidino)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina, como un amorfo incoloro.

Ejemplo 41

55 Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-[[2-(cis-2,6-dimetilmorfolino)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

60 Usando cis-2,6-dimetilmorfolina en lugar de N-(ciclopentilmetil)-N-etilamina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 3 del ejemplo 1 para obtener 2-(cis-2,6-dimetilmorfolino)-5-(trifluorometil)benzaldehído como un aceite amarillo.

65 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,66-2,77 (2H, m), 3,08-3,20 (2H, m), 3,84-3,98 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 1,7, 8,5 Hz), 8,05 (1H, d, J = 1,7 Hz), 10,22 (1H, s).

Usando 2-(cis-2,6-dimetilmorfolino)-5-(trifluorometil)benzaldehído en lugar de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-[[2-(cis-2,6-dimetilmorfolino)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo.

5

Ejemplo 42

Preparación de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-[[2-(cis-2,6-dimetilmorfolino)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina

10

Usando N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-[[2-(cis-2,6-dimetilmorfolino)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina obtenida en el ejemplo 41 en lugar de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-[[2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto diana, N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-[[2-(cis-2,6-dimetilmorfolino)-5-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-amina, como un amorfo incoloro.

15

Ejemplos 43 y 44

Preparación de trans-{4-[[2-[[1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il]amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil}(etil)amino)metil]ciclohexil}acetato de etilo y ácido trans-{4-[[2-[[1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il]amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil}(etil)amino)metil]ciclohexil}acético

20

Usando trans-{4-[(etilamino)metil]ciclohexil}acetato de etilo sintetizado por el método descrito en la publicación de patente internacional WO2004/020393 en lugar de N-(ciclopentilmetil)-N-etilamina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 3 del ejemplo 1 para obtener trans-{4-[[2-(formil)-4-(trifluorometil)fenil](etil)amino)metil]ciclohexil}acetato de etilo como un aceite amarillo.

25

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,86-1,01 (4H, m), 1,11 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,54 (1H, m), 1,64-1,85 (5H, m), 2,15 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,09 (2H, d, J = 7,1 Hz), 3,31 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,11 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,17 (1H, s).

30

Usando trans-[4-[[2-(formil)-4-(trifluorometil)fenil](etil)amino)metil]ciclohexil}acetato de etilo en lugar de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído, se realizaron la reacción con 5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina y tratamientos de la misma manera que los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener trans-{4-[[2-[[5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il]amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil}(etil)amino)metil]ciclohexil}acetato de etilo como un aceite amarillo pálido.

35

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,88-0,96 (4H, m), 1,02 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,40 (1H, m), 1,60-1,85 (5H, m), 2,15 (2H, d, J = 6,6 Hz), 2,20 (3H, s), 2,84-2,87 (4H, m), 3,00 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,11 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,12 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,67 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,48 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 1,4, 8,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,07 (2H, s).

40

A una solución agitada de trans-{4-[[2-[[5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il]amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil}(etil)amino)metil]ciclohexil}acetato de etilo (10,2 mg, 0,018 mmol) en tetrahidrofurano (0,3 ml) con refrigeración en hielo se añadió hidruro de sodio (al 50% en aceite, 3,4 mg, 0,072 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de enfriar a -78°C , a la mezcla de reacción se añadió una solución de 1-bromo-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etano (6,9 mg, 0,021 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,3 ml), y la mezcla se agitó durante 14 horas calentando a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió agua, y se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidrido, y después se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:1 \rightarrow cloroformo:metanol = 20:1) para obtener trans-{4-[[2-[[1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il]amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil}(etil)amino)metil]ciclohexil}acetato de etilo (compuesto del ejemplo 43, 1,8 mg, 12%) como un aceite amarillo pálido y ácido trans-{4-[[2-[[1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il]amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil}(etil)amino)metil]ciclohexil}acético (compuesto del ejemplo 44, 3,2 mg, 23%) como un aceite amarillo pálido.

45

50

55

Ejemplo 45

Preparación de ácido trans-{4-[[2-[[1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]{5-[2-(metilsulfonil)etoxi]pirimidin-2-il]amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil}(etil)amino)metil]ciclohexil}acético

60

Usando el ácido trans-{4-[[2-[[1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]{5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il]amino)metil]-4-(trifluorometil)fenil}(etil)amino)metil]ciclohexil}acético obtenido en el ejemplo 44 en lugar de N-{1-[3,5-

65

bis(trifluorometil)fenil]etil)-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto diana, ácido trans-{4-[[{2-[[{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil]}5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-il]amino]metil]-4-(trifluorometil)fenil}(etil)amino)metil]ciclohexil}acético, como un aceite amarillo pálido.

5 Ejemplo 46

Preparación de N-({2-[bis(ciclopropilmetil)amino]-3,5-difluorofenil]metil)-N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina

10 Usando 2,3,5-trifluorobenzaldehído en lugar de 2-fluoro-5-(trifluorometil)benzaldehído, y N,N-bis(ciclopropilmetil)amina sintetizada por el método descrito en la publicación internacional de patente WO2006/073973 en lugar de N-(ciclopentilmetil)-N-etilamina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del paso 3 del ejemplo 1 para obtener 2-[bis(ciclopropilmetil)amino]-3,5-difluorobenzaldehído como un aceite amarillo.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: -0,08-0,07 (4H, m), 0,31-0,39 (4H, m), 0,68-0,80 (2H, m), 2,97 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,98 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,04 (1H, ddd, J = 2,9, 8,0, 11,5 Hz), 7,35 (1H, ddd, J = 1,5, 2,9, 8,0 Hz), 10,69 (1H, d, J = 3,4 Hz).

20 Usando 2-[bis(ciclopropilmetil)amino]-3,5-difluorobenzaldehído en lugar de 2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)benzaldehído, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera de los del paso 4 del ejemplo 1 para obtener el compuesto diana, N-({2-[bis(ciclopropilmetil)amino]-3,5-difluorofenil]metil)-N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo pálido.

25 Ejemplo 47

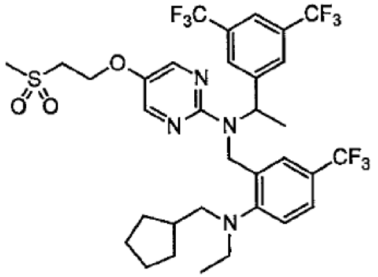
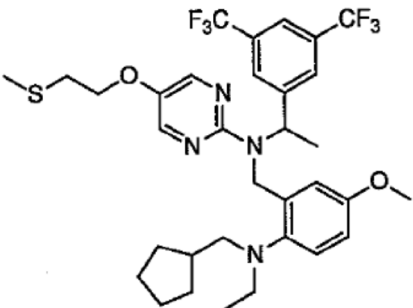
Preparación de N-({2-[bis(ciclopropilmetil)amino]-3,5-difluorofenil]metil)-N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina

30 Usando N-({2-[bis(ciclopropilmetil)amino]-3,5-difluorofenil]metil)-N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina obtenida en el ejemplo 46 en lugar de N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, se realizaron reacciones y tratamientos de la misma manera que los del ejemplo 3 para obtener el compuesto diana, N-({2-[bis(ciclopropilmetil)amino]-3,5-difluorofenil]metil)-N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina, como un aceite amarillo pálido.

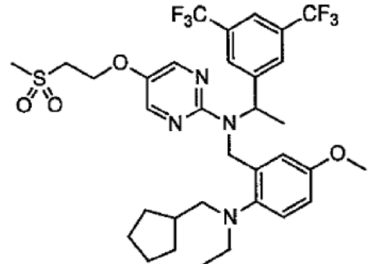
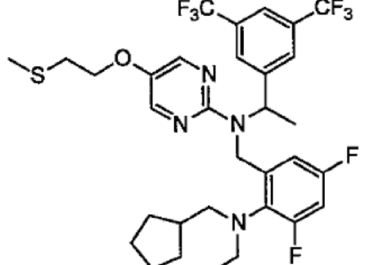
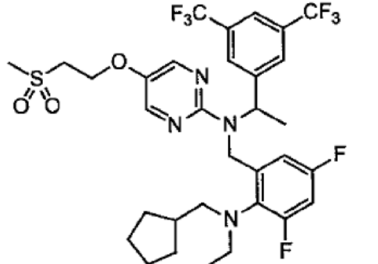
Los compuestos obtenidos en los ejemplos anteriormente mencionados se muestran en la tabla 1.

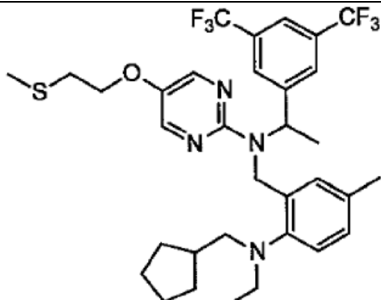
[Tabla 1-1]

| Ejemplo | Fórmula química | Propiedades fisicoquímicas |
|---------|-----------------|--|
| 1 | | ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 0,96 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,03-1,17 (2H, m), 1,41-1,67 (9H, m), 1,99 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,80 (1H, dd, J = 8,0, 12,9 Hz), 2,85-2,95 (5H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,63 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,84 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,22 (1H, q, J = 6,8 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,23 (1H, s), 7,37 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,70 (1H, s), 7,76 (2H, s), 8,15 (2H, s). |
| 2 | | IR (ATR) cm ⁻¹ : 2954, 1613, 1548, 1477, 1278, 1134. ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ: 0,96 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,05-1,20 (2H, m), 1,40-1,70 (9H, m), 1,99 (1H, m), 2,71 (3H, s), 2,81 (1H, dd, J = 8,0, 12,9 Hz), 2,88-2,97 (3H, m), 3,05 (1H, td, J = 3,7, 13,7 Hz), 3,19 (1H, ddd, J = 5,1, 8,3, 13,7 Hz), 4,38-4,50 (2H, m), 4,64 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,84 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,22 (1H, q, J = 7,1 Hz), 7,13 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,22 (1H, s), 7,38 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,71 (1H, s), 7,75 (2H, s), 8,17 (2H, s). |

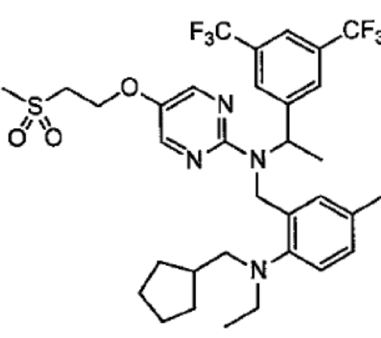
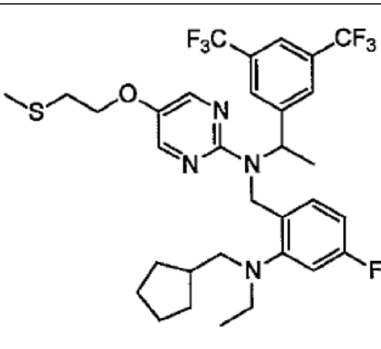
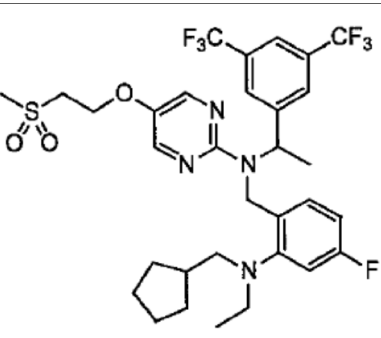
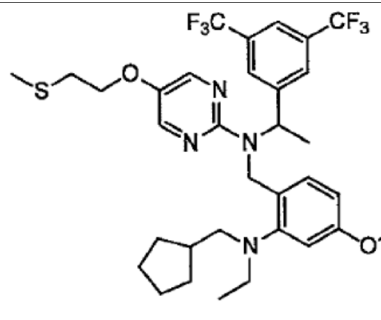
| | | |
|---|---|---|
| 3 |  | <p>IR (ATR) cm^{-1}: 2949, 1614, 1550, 1477, 1277, 1131. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 0,96 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,05-1,19 (2H, m), 1,40-1,68 (9H, m), 1,99 (1H, m), 2,81 (1H, dd, J = 8,0, 12,9 Hz), 2,88-2,97 (3H, m), 3,09 (3H, s), 3,45 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,44 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,65 (1H, d, J = 17,3 Hz), 4,85 (1H, d, J = 17,3 Hz), 6,21 (1H, q, J = 7,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,20 (1H, s), 7,38 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,71 (1H, s), 7,75 (2H, s), 8,16 (2H, s).</p> |
| 4 |  | <p>$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 0,91 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,04-1,19 (2H, m), 1,38-1,68 (9H, m), 1,93 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,69 (1H, dd, J = 8,0, 12,4 Hz), 2,73-2,89 (5H, m), 3,66 (3H, s), 3,13 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,68 (1H, d, J = 17,3 Hz), 4,91 (1H, d, J = 17,3 Hz), 6,15 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,91 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 2,9, 8,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, s), 7,70 (2H, s), 8,11 (2H, s).</p> |

[Tabla 1-2]

| Ejemplo | Fórmula química | Propiedades fisicoquímicas |
|---------|---|--|
| 5 |  | <p>IR (ATR) cm^{-1}: 2937, 1607, 1548, 1478, 1277, 1132. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 0,91 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,04-1,19 (2H, m), 1,38-1,68 (9H, m), 1,93 (1H, m), 2,69 (1H, dd, J = 7,8, 12,5 Hz), 2,77 (1H, dd, J = 7,01, 12,5 Hz), 2,82 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,07 (3H, s), 3,43 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,67 (3H, s), 4,41 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,69 (1H, d, J = 17,4 Hz), 4,93 (1H, d, J = 17,4 Hz), 6,13 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,59 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 2,9, 8,8 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,71 (1H, s), 7,76 (2H, s), 8,12 (2H, s).</p> |
| 6 |  | <p>$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 0,88-1,12 (5H, m), 1,43-1,59 (9H, m), 1,92 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,64-3,04 (6H, m), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,63 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,86 (1H, d, J = 16,8 Hz), 6,26 (1H, q, J = 7,0 Hz), 6,51 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,60 (1H, t, J = 9,9 Hz), 7,71 (1H, s), 7,76 (2H, s), 8,11 (2H, s).</p> |
| 7 |  | <p>IR (ATR) cm^{-1}: 2950, 1606, 1550, 1476, 1277, 1133. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 0,88-1,14 (5H, m), 1,41-1,62 (9H, m), 1,92 (1H, m), 2,71-3,00 (4H, m), 3,07 (3H, s), 3,44 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,43 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,65 (1H, d, J = 17,8 Hz), 4,88 (1H, d, J = 17,8 Hz), 6,26 (1H, q, J = 6,9 Hz), 6,48 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,61 (1H, t, J = 10,0 Hz), 7,73 (1H, s), 7,76 (2H, s), 8,14 (2H, s).</p> |

| | | |
|---|---|--|
| 8 |  | $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,92 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,06-1,20 (2H, m), 1,40-1,80 (9H, m), 1,96 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,69-2,88 (6H, m), 4,14 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,70 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,90 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,09 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,81 (1H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, s), 7,76 (2H, s), 8,13 (2H, s). |
|---|---|--|

[Tabla 1-3]

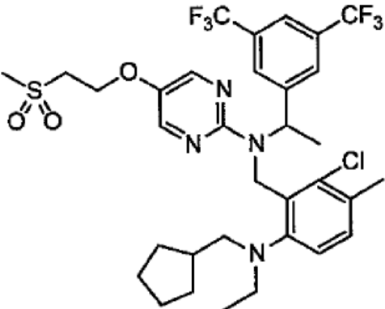
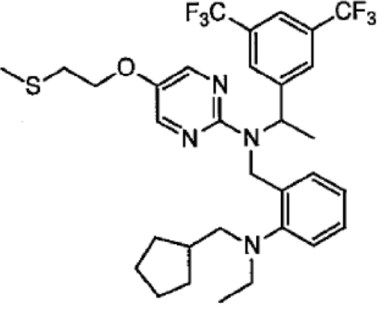
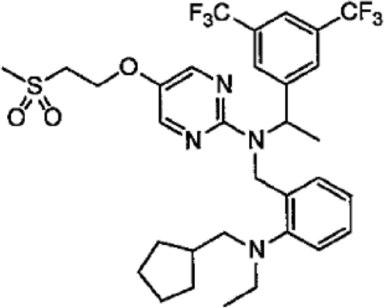
| Ejemplo | Fórmula química | Propiedades fisicoquímicas |
|---------|---|--|
| 9 |  | IR (ATR) cm^{-1} : 2949, 1606, 1548, 1478, 1277, 1173, 1132. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,93 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,10-1,20 (2H, m), 1,35-1,71 (9H, m), 1,96 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,69-2,92 (4H, m), 3,08 (3H, s), 3,43 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,42 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,72 (1H, t, J = 17,1 Hz), 4,92 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,07 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,79 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,70 (1H, s), 7,76 (2H, s), 8,14 (2H, s). |
| 10 |  | $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,95 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,08-1,17 (2H, m), 1,46-1,64 (9H, m), 1,99 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,73 (1H, m), 2,81-2,90 (5H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,59 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,83 (1H, d, J = 16,8 Hz), 6,15 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,61 (1H, dt, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 2,4, 11,0 Hz), 6,97 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,71 (1H, s), 7,76 (2H, s), 8,14 (2H, s). |
| 11 |  | IR (ATR) cm^{-1} : 2953, 1608, 1548, 1480, 1278, 1133. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,95 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,08-1,17 (2H, m), 1,44-1,64 (9H, m), 1,99 (1H, m), 2,74 (1H, m), 2,81-2,90 (3H, m), 3,08 (3H, s), 3,44 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,43 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,61 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,85 (1H, d, J = 16,8 Hz), 6,14 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,62 (1H, dt, J = 2,4, 8,3 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 2,4, 11,0 Hz), 6,95 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,71 (1H, s), 7,75 (2H, s), 8,15 (2H, s). |
| 12 |  | $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,10-1,20 (2H, m), 1,44-1,66 (9H, m), 1,96 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,71-2,88 (6H, m), 3,75 (3H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,60 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,85 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,08 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 2,4, 8,5 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,69 (1H, s), 7,75 (2H, s), 8,12 (2H, s). |

[Tabla 1-4]

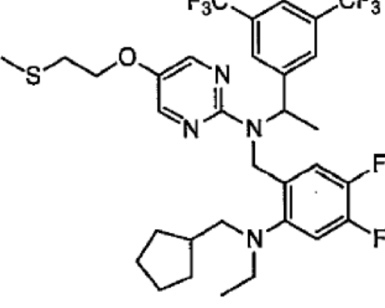
| Ejemplo | Fórmula química | Propiedades fisicoquímicas |
|---------|-----------------|---|
| 13 | | IR (ATR) cm^{-1} : 2950, 1606, 1547, 1439, 1278, 1182, 1133. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,95 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,07-1,20 (2H, m), 1,40-1,58 (9H, m), 2,01 (1H, m), 2,70-2,88 (4H, m), 3,07 (3H, s), 3,43 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 3,76 (3H, s), 4,41 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 4,64 (1H, d, $J = 16,6$ Hz), 4,88 (1H, d, $J = 16,6$ Hz), 6,06 (1H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,48 (1H, dd, $J = 2,7, 8,6$ Hz), 6,67 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 6,92 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,70 (1H, s), 7,75 (2H, s), 8,14 (2H, s). |
| 14 | | $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,12-1,20 (2H, m), 1,42-1,68 (9H, m), 1,97 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,75-2,93 (6H, m), 4,15 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 4,65 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 4,87 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 6,23 (1H, q, $J = 6,8$ Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,29 (1H, s), 7,75 (1H, s), 7,75 (2H, s), 8,14 (2H, s). |
| 15 | | IR (ATR) cm^{-1} : 2958, 1606, 1548, 1477, 1421, 1278, 1171, 1132. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,12-1,20 (2H, m), 1,42-1,68 (9H, m), 1,98 (1H, m), 2,71 (3H, s), 2,75-2,93 (4H, m), 3,01-3,07 (1H, m), 3,15-3,22 (1H, m), 4,42-4,44 (2H, m), 4,66 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 4,87 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 6,22 (1H, q, $J = 7,3$ Hz), 7,08-7,16 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,75 (2H, s), 8,16 (2H, s). |
| 16 | | IR (ATR) cm^{-1} : 2950, 1607, 1549, 1478, 1420, 1278, 1171, 1132. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,95 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,06-1,19 (2H, m), 1,40-1,62 (9H, m), 1,98 (1H, m), 2,76-2,95 (4H, m), 3,08 (3H, s), 3,45 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,43 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,67 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 4,89 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 6,22 (1H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,31 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,75 (2H, s), 8,15 (2H, s). |

[Tabla 1-5]

| Ejemplo | Fórmula química | Propiedades fisicoquímicas |
|---------|-----------------|--|
| 17 | | $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,98 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,11-1,16 (2H, m), 1,46-1,60 (6H, m), 1,67 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,04 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,78-2,89 (4H, m), 2,99 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,11 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,83 (1H, br), 5,21 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 5,35 (1H, d, $J = 13,9$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,52 (3H, br s), 8,05 (2H, s). |

| | | |
|----|--|--|
| 18 |  | $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,98 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,13-1,16 (2H, m), 1,47-1,68 (9H, m), 2,04 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,78-2,89 (2H, m), 3,00 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,07 (3H, s), 3,42 (2H, t, 5,2 Hz), 4,39 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,81 (1H, br), 5,22 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,41 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (2H, s), 7,54 (1H, s), 8,06 (2H, s). |
| 19 |  | $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,10-1,18 (2H, m), 1,40-1,66 (9H, m), 1,98 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,75 (1H, m), 2,84-2,91 (5H, m), 4,14 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,68 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,93 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,15 (1H, q, J = 6,8 Hz), 6,93 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,09-7,17 (2H, m), 7,70 (1H, s), 7,77 (2H, s), 8,13 (2H, s). |
| 20 |  | IR (ATR) cm^{-1} : 2947, 1607, 1548, 1477, 1277, 1132. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,07-1,20 (2H, m), 1,43-1,65 (9H, m), 1,98 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,83-2,93 (3H, m), 3,07 (3H, s), 3,43 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,41 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,70 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,95 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,14 (1H, q, J = 7,2 Hz), 6,93 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,10-7,17 (2H, m), 7,71 (1H, s), 7,77 (2H, s), 8,14 (2H, s). |

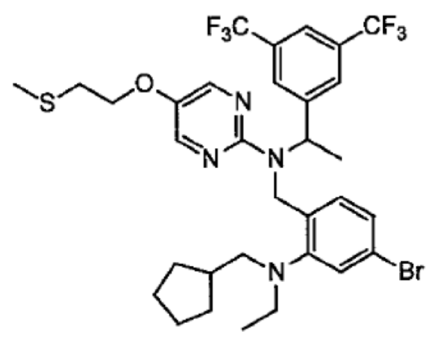
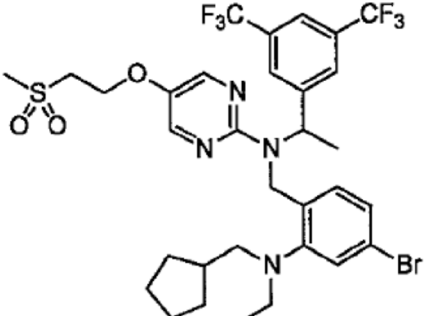
[Tabla 1-6]

| Ejemplo | Fórmula química | Propiedades fisicoquímicas |
|---------|---|---|
| 21 |  | $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,92 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,03-2,00 (2H, m), 1,40-1,67 (9H, m), 1,94 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,68 (1H, dd, J = 8,1, 12,7 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 6,8, 12,7 Hz), 2,82 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,88 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,15 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,57 (1H, d, J = 17,3 Hz), 4,78 (1H, d, J = 17,3 Hz), 6,21 (1H, q, J = 6,8 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 9,0, 11,7 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 7,3, 12,0 Hz), 7,72 (1H, s), 7,75 (2H, s), 8,14 (2H, s). |

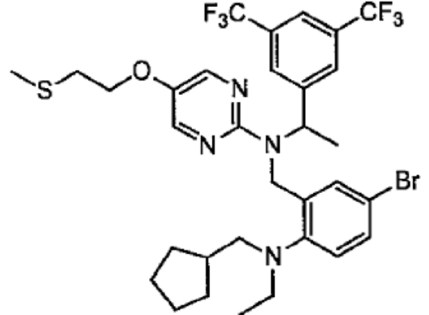
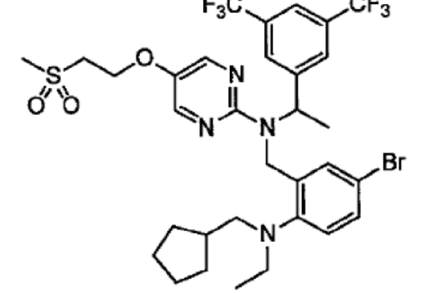
| | | |
|----|--|---|
| 22 | | IR (ATR) cm^{-1} : 2953, 1607, 1549, 1504, 1478, 1277, 1132. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,92 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,03-1,18 (2H, s), 1,40-1,67 (9H, m), 1,94 (1H, m), 2,68 (1H, dd, J = 7,8, 12,7 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 6,8, 12,7 Hz), 2,82 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,08 (3H, s), 3,45 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,44 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,59 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,79 (1H, d, J = 16,8 Hz), 6,20 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 9,3, 11,7 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 7,3, 12,0 Hz), 7,73 (1H, s), 7,75 (2H, s), 8,15 (2H, s). |
| 23 | | ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,04-1,18 (2H, m), 1,40-1,68 (9H, m), 1,98 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,74 (1H, dd, J = 8,1, 13,0 Hz), 2,79-2,91 (5H, m), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,57 (1H, d, J = 17,3 Hz), 4,82 (1H, d, J = 17,3 Hz), 6,17 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 2,0, 8,3 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,71 (1H, s), 7,76 (2H, s), 8,12 (2H, s). |
| 24 | | IR (ATR) cm^{-1} : 2950, 1606, 1591, 1548, 1478, 1423, 1278, 1132. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,95 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,04-1,20 (2H, m), 1,40-1,69 (9H, m), 1,98 (1H, m), 2,74 (1H, dd, J = 7,8, 12,9 Hz), 2,80-2,92 (5H, m), 3,08 (3H, s), 4,42 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,59 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,84 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,16 (1H, q, J = 6,8 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 2,0, 8,3 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,72 (1H, s), 7,75 (2H, s), 8,14 (2H, s). |

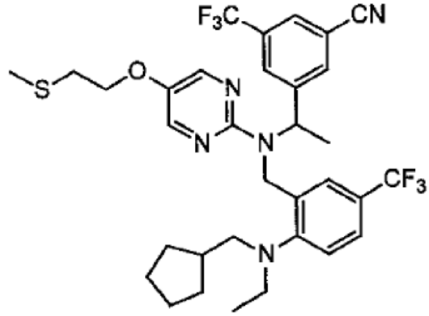
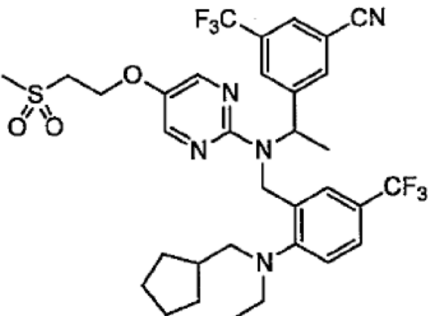
[Tabla 1-7]

| Ejemplo | Fórmula química | Propiedades fisicoquímicas |
|---------|-----------------|--|
| 25 | | ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,91 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,04-1,18 (2H, m), 1,40-1,64 (9H, m), 1,94 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,70 (1H, m), 2,77-2,89 (5H, m), 4,15 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,65 (1H, d, J = 17,3 Hz), 4,87 (1H, d, J = 17,3 Hz), 6,22 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 3,2, 10,1 Hz), 6,83 (1H, dt, J = 3,2, 8,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 5,1, 8,8 Hz), 7,71 (1H, s), 7,77 (2H, s), 8,13 (2H, s). |
| 26 | | IR (ATR) cm^{-1} : 2954, 1607, 1549, 1477, 1278, 1132. ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 0,91 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,05-1,16 (2H, m), 1,42-1,64 (9H, m), 1,94 (1H, m), 2,68-2,86 (4H, m), 3,08 (3H, s), 3,44 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,43 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,66 (1H, d, J = 17,6 Hz), 4,88 (1H, d, J = 17,6 Hz), 6,20 (1H, q, J = 7,2 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 2,9, 9,2 Hz), 6,84 (1H, dt, J = 2,9, 8,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 5,4, 8,8 Hz), 7,72 (1H, s), 7,77 (2H, s), 8,15 (2H, s). |

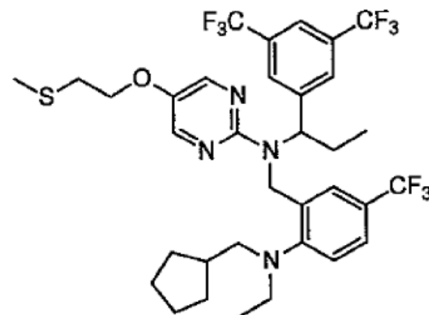
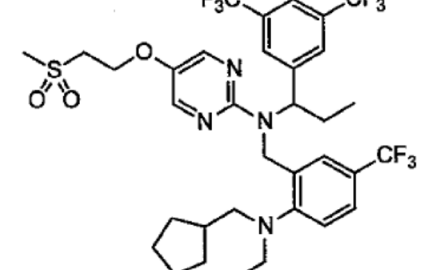
| | | |
|----|---|--|
| 27 |  | $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,07-1,18 (2H, m), 1,42-1,70 (9H, m), 1,98 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,71-2,88 (6H, m), 4,13 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,55 (1H, d, J = 17,3 Hz), 4,81 (1H, d, J = 17,3 Hz), 6,17 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,71 (1H, s), 7,76 (2H, s), 8,12 (2H, s). |
| 28 |  | IR (ATR) cm^{-1} : 2945, 1586, 1549, 1478, 1279, 1134. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,95 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,05-1,20 (2H, m), 1,44-1,67 (9H, m), 1,98 (1H, m), 2,71-2,88 (4H, m), 3,07 (3H, s), 3,44 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,42 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,57 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,82 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,16 (1H, q, J = 7,6 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 1,9, 8,3 Hz), 7,19 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,72 (1H, s), 7,75 (2H, s), 8,14 (2H, s). |

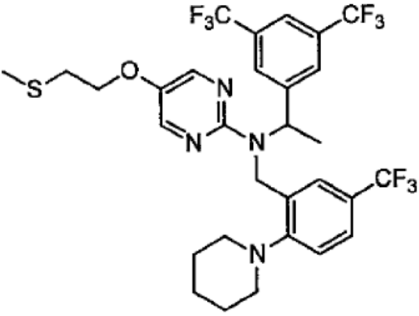
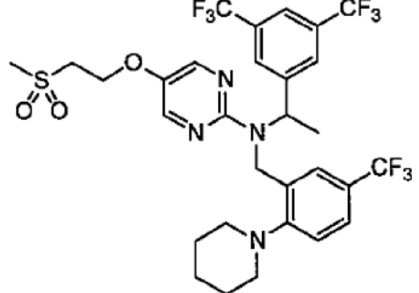
[Tabla 1-8]

| Ejemplo | Fórmula química | Propiedades fisicoquímicas |
|---------|---|--|
| 29 |  | $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,93 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,05-1,20 (2H, m), 1,40-1,65 (9H, m), 1,95 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,70-2,89 (6H, m), 4,16 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,61 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,84 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,20 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,11 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,25 (1H, m), 7,72 (1H, s), 7,77 (2H, s), 8,14 (2H, s). |
| 30 |  | IR (ATR) cm^{-1} : 2958, 1608, 1550, 1474, 1377, 1278, 1176, 1133. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,93 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,04-1,18 (2H, m), 1,40-1,67 (9H, m), 1,95 (1H, m), 2,71-2,91 (4H, m), 3,08 (3H, s), 3,45 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,44 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,64 (1H, d, J = 17,1 Hz), 4,86 (1H, d, J = 17,1 Hz), 6,18 (1H, q, J = 7,1 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,26 (1H, m), 7,73 (1H, s), 7,76 (2H, s), 8,15 (2H, s). |

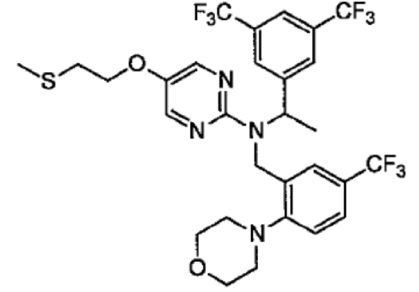
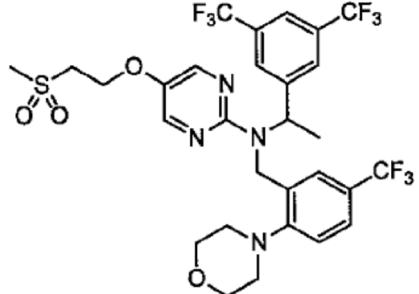
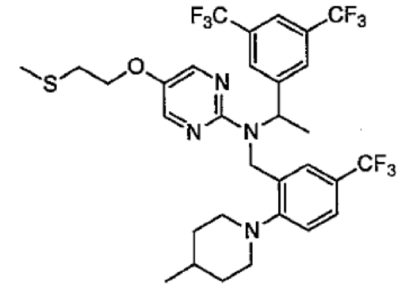
| | | |
|----|---|---|
| 31 |  | $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,98 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,07-1,23 (2H, m), 1,39-1,75 (9H, m), 2,01 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,81-3,05 (6H, m), 4,17 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 4,64 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 4,87 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 6,16 (1H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,21 (2H, br s), 7,72 (1H, s), 7,78 (2H, s), 8,15 (2H, s). |
| 32 |  | IR (ATR) cm^{-1} : 2949, 1613, 1550, 1477, 1418, 1268, 1134. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,98 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,07-1,20 (2H, m), 1,40-1,80 (9H, m), 2,03 (1H, m), 2,80-3,12 (7H, m), 3,46 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 4,46 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 4,66 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 4,88 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 6,15 (1H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,13-7,18 (2H, m), 7,39 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,73 (1H, s), 7,75 (2H, s), 8,17 (2H, s). |

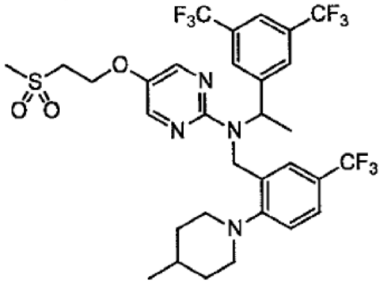
[Tabla 1-9]

| Ejemplo | Fórmula química | Propiedades fisicoquímicas |
|---------|---|---|
| 33 |  | $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,86 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,01 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,12-1,75 (8H, m), 1,92-2,09 (3H, m), 2,22 (3H, s), 2,82-3,02 (6H, m), 4,16 (2H, t, $J = 6,5$ Hz), 4,72 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 4,85 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 6,02 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,03 (1H, s), 7,11 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,78 (2H, s), 8,15 (2H, s). |
| 34 |  | IR (ATR) cm^{-1} : 2942, 1613, 1549, 1475, 1277, 1172, 1132. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,02 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,10-1,35 (2H, m), 1,37-1,75 (6H, m), 1,85-2,10 (3H, m), 2,81-3,09 (7H, m), 3,45 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,45 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 4,73 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 4,87 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 6,02 (1H, m), 6,98 (1H, s), 7,12 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,30 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,76 (2H, s), 8,17 (2H, s). |

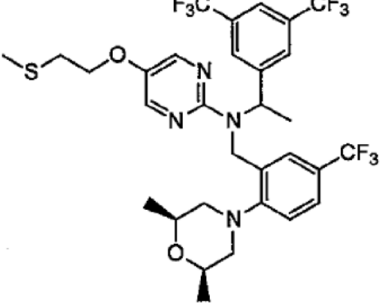
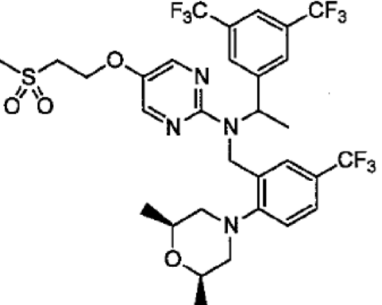
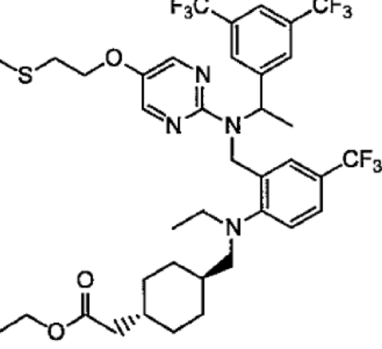
| | | |
|----|---|---|
| 35 |  | $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,50-1,75 (6H, m), 2,23 (3H, s), 2,67-2,84 (4H, m), 2,90 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 4,18 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 4,72 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 4,78 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 6,19 (1H, q, $J = 7,0$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,31 (1H, s), 7,34 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,63 (1H, s), 7,72 (2H, s), 8,19 (2H, s). |
| 36 |  | $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,48 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,50-1,74 (6H, m), 2,66-2,84 (4H, m), 3,10 (3H, s), 3,47 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,47 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 4,73 (1H, d, $J = 16,6$ Hz), 4,80 (1H, d, $J = 16,6$ Hz), 6,18 (1H, q, $J = 7,0$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,35 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,64 (1H, s), 7,71 (2H, s), 8,20 (2H, s). |

[Tabla 1-10]

| Ejemplo | Fórmula química | Propiedades fisicoquímicas |
|---------|---|---|
| 37 |  | $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,51 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,23 (3H, s), 2,71-2,88 (4H, m), 2,89 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 3,70-3,84 (4H, m), 4,19 (2H, t, $J = 6,6$ Hz), 4,73 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 4,79 (1H, d, $J = 17,1$ Hz), 6,22 (1H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,31 (1H, s), 7,37 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,62 (1H, s), 7,69 (2H, s), 8,19 (2H, s). |
| 38 |  | IR (ATR) cm^{-1} : 2970, 2852, 1612, 1551, 1504, 1483. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 1,52 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,68-2,91 (4H, m), 3,10 (3H, s), 3,47 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 3,68-3,85 (4H, m), 4,47 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,75 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 4,80 (1H, d, $J = 17,3$ Hz), 6,22 (1H, q, $J = 7,0$ Hz), 6,98 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,38 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,63 (1H, s), 7,68 (2H, s), 8,21 (2H, s). |
| 39 |  | $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,98 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,13-1,35 (2H, m), 1,37-1,57 (4H, m), 1,67 (2H, br t, $J = 15,1$ Hz), 2,23 (3H, s), 2,50-2,74 (2H, m), 2,78-2,94 (3H, m), 2,99 (1H, br d, $J = 11,5$ Hz), 4,18 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 4,71 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 4,79 (1H, d, $J = 16,5$ Hz), 6,18 (1H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,30 (1H, s), 7,34 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,63 (1H, s), 7,71 (2H, s), 8,19 (2H, s). |

| | | |
|----|---|---|
| 40 |  | <p>IR (ATR) cm^{-1}: 2931, 1614, 1549, 1479, 1420, 1378. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 0,98 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,12-1,36 (2H, m), 1,40-1,55 (4H, m), 1,72 (2H, br t, $J = 12,6$ Hz), 2,51-2,72 (2H, m), 2,85 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 2,99 (1H, d, $J = 12,6$ Hz), 3,10 (3H, s), 3,47 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,47 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,74 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 4,81 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 6,18 (1H, q, $J = 7,0$ Hz), 6,97 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,35 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,64 (1H, s), 7,71 (2H, s), 8,21 (2H, s).</p> |
|----|---|---|

[Tabla 1-11]

| Ejemplo | Fórmula química | Propiedades fisicoquímicas |
|---------|---|---|
| 41 |  | <p>$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 1,19 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,20 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,51 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,23 (3H, s), 2,34-2,47 (2H, m), 2,64 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,82 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,90 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,62-3,82 (2H, m), 4,19 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 4,74 (2H, s), 6,20 (1H, q, $J = 6,9$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,30 (1H, s), 7,34 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,60 (1H, s), 7,66 (2H, s), 8,20 (2H, s).</p> |
| 42 |  | <p>IR (ATR) cm^{-1}: 2977, 2939, 2880, 1613, 1549, 1479. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 1,19 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,20 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,52 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 2,35-2,50 (2H, m), 2,65 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 2,82 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,10 (3H, s), 3,48 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 3,60-3,80 (2H, m), 4,48 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,76 (2H, s), 6,20 (1H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,92 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,35 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,61 (1H, s), 7,65 (2H, s), 8,22 (2H, s).</p> |
| 43 |  | <p>$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ: 0,86-0,95 (7H, m), 1,24 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,35-1,45 (4H, m), 1,65-1,80 (5H, m), 2,14 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,21 (3H, s), 2,69 (1H, m), 2,82-2,91 (5H, m), 4,11 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,16 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,62 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 4,86 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 6,21 (1H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,22 (1H, s), 7,37 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,70 (1H, s), 7,73 (2H, s), 8,14 (2H, s).</p> |

[Tabla 1-12]

| Ejemplo | Fórmula química | Propiedades fisicoquímicas |
|---------|-----------------|----------------------------|
|---------|-----------------|----------------------------|

siguiente ecuación 1, se obtuvo la actividad CETP (% del control) para los compuestos de los ejemplos para dos o más concentraciones.

5 Actividad CETP (% del control) = $(\text{FLU de la muestra} - \text{FLU del blanco}) \times 100 / (\text{FLU control} - \text{FLU del blanco})$
(Ecuación 1)

En la ecuación, los términos tienen los siguientes significados:

- 10 FLU del blanco: Intensidad de fluorescencia de la muestra a la que no se ha añadido plasma
FLU control: Intensidad de fluorescencia del plasma al que no se ha añadido solución de compuesto
FLU de la muestra: Intensidad de fluorescencia del plasma al que se ha añadido solución de compuesto

15 Un valor obtenido restando el valor de la actividad CETP de 100 se definió como el índice inhibidor de CETP de cada compuesto ejemplar, y se calculó una concentración que inhibe la actividad CETP en el 50% (CI_{50}) para cada compuesto ejemplar a partir de los valores del índice inhibidor de CETP a dos o más concentraciones. Los resultados se muestran en la tabla 2.

[Tabla 2]

| Ejemplo No. | CI_{50} (μM) | Ejemplo No. | CI_{50} (μM) |
|-------------|-----------------------------|-------------|-----------------------------|
| 2 | 0,04 | 20 | 0,8 |
| 3 | 0,03 | 22 | 0,5 |
| 5 | 0,05 | 24 | 0,3 |
| 7 | 0,3 | 26 | 0,25 |
| 9 | 0,07 | 28 | 0,2 |
| 11 | 0,25 | 30 | 0,045 |
| 13 | 0,1 | 32 | 0,03 |
| 15 | 0,3 | 45 | 0,12 |
| 16 | 0,15 | 47 | 0,4 |

20 Ejemplo de prueba 2

Medida de la acción que aumenta el colesterol de HDL en sangre en hámsteres normales

25 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-{2-(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amino (Ejemplo 3), o el éster etílico del ácido 4(S)-[(3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxicarbonilamino]-2(R)-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carboxílico (Torcetrapib) divulgado en la publicación de patente internacional WO2000/17164 se resuspendieron en una solución de Tween 80 al 5% (vehículo control), y después se administraron repetidamente a hámsteres normales (hámsteres sirios machos) mediante administración oral una vez al día durante 7 días usando un catéter metálico. Dos horas después de la administración el día 7 de la administración, se recogió sangre, y se obtuvo el plasma. Se analizaron las lipoproteínas del plasma por medida automática usando un sistema de HPLC basado en el método posmarcaje según el método descrito en J. Lipid. Res., 43, pp.805-814. Específicamente, se diluyeron 15 μl de muestra de plasma 10 veces con PBS que contenía EDTA 1 mM, y después se inyectó en un volumen de 80 μl en una columna de filtración en gel (columna Superosa 6, tamaño de columna: 10 x 300 mm, GE Healthcare Bioscience) conectada a un sistema de HPLC (unidad de alimentación líquida: Shimadzu LC-20A System, Shimadzu). La separación se realizó usando PBS que contenía EDTA 1 mM como tampón de carrera a una velocidad de flujo de 0,5 ml/min y a una temperatura de columna de 40°C. El eluato de la columna se mezcló con un reactivo de medida de colesterol (Cholesterol E-Test Wako, Wako Pure Chemical Industries) a una velocidad de flujo de 0,25 ml/min, y la reacción se dejó en una bobina de reacción (0,5 mm x 15 m) a 40°C durante la alimentación. Se detectaron colesteroles en el eluato de la bobina de reacción a una longitud de onda de 600 nm. Se calculó una proporción de área de la fracción de HDL relativa al área total de los colesteroles obtenidos, y se calculó el nivel de colesterol de HDL multiplicando el nivel de colesterol total medido de antemano usando Cholesterol E-Test Wako por la proporción del área de la fracción de HDL. Cinco hámsteres normales agrupados de antemano en base al nivel de colesterol en plasma total se usaron para cada uno del grupo control (grupo de administración de vehículo control) y los grupos de administración de compuesto (grupos administrados con el compuesto del ejemplo 3 a 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg y Torcetrapib a 10 mg/kg y 100 mg/kg).

50 Las concentraciones de colesterol de HDL en plasma de los grupos (HDL-C, mg/dl) se muestran en la figura 1 y la tabla 3. Los símbolos * y *** usados en la figura 1 y la tabla 3 indican la presencia de diferencia significativa a un cociente de riesgos menor del 5% ($p < 0,05$) y un cociente de riesgos menor del 0,1% ($p < 0,001$), respectivamente, en una prueba de comparación multigrupo (prueba de comparación multigrupo de Dunnett) realizada entre el grupo control y cada grupo de administración de compuesto. Además, las proporciones de aumento del nivel de colesterol de HDL en cada grupo relativo al grupo control se calcularon como las proporciones de aumento del colesterol de HDL según la siguiente ecuación 2, y se indica en términos de %. Los resultados se muestran en la tabla 3.

55

Proporción de aumento de colesterol de HDL (%) = [(Nivel medio de colesterol de HDL de cada grupo de administración de compuesto - Nivel medio de colesterol de HDL del grupo control)/Nivel medio de colesterol de HDL del grupo control] x 100 (Ecuación 2)

5 [Tabla 3]

| Compuesto | Dosis (mg/kg) | Nivel medio de colesterol de HDL \pm DE (mg/dl) | Proporción de aumento de colesterol en HDL (%) |
|-------------|---------------|---|--|
| Control | - | 86,4 \pm 3,7 | - |
| Ejemplo 3 | 10 | 118,5 \pm 7,6*** | 37,1 |
| | 30 | 124,4 \pm 8,4*** | 43,9 |
| | 100 | 126,9 \pm 13,2*** | 46,8 |
| Torcetrapib | 10 | 90,6 \pm 7,7 | 4,8 |
| | 100 | 113,0 \pm 23,2* | 30,7 |

(n = 5)

10 En base a los resultados de prueba anteriormente mencionados, se reveló que los compuestos de la presente invención, sales de los mismos y solvatos de los mismos tienen potente actividad inhibidora de CETP y acción que
 15 aumenta el colesterol de HDL en sangre, y se podrían usar apropiadamente como principios activos de inhibidores de CETP y agentes que aumentan las HDL. Se reveló además que, en base a la actividad inhibidora de CETP y acción que aumenta el colesterol de HDL en sangre, se pueden usar apropiadamente como principios activos de medicamentos, más específicamente, medicamentos para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades incluyendo dislipidemia, arterioesclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, hiper-LDL-emia, hipo-HDL-emia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, trombosis, infarto de miocardio, trastornos de reperfusión, restenosis tras angioplastia, hipertensión, similares.

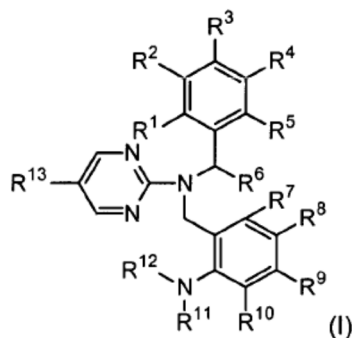
20 **Aplicabilidad industrial**

25 Como se ha mostrado específicamente en los ejemplos de prueba, los compuestos de la presente invención, sales de los mismos, y solvatos de los mismos, muestran potente actividad inhibidora sobre CETP, y además tienen una potente acción que aumenta el colesterol de HDL en sangre, y por tanto se pueden usar apropiadamente como principios activos de inhibidores de CETP y principios activos de agentes que aumentan HDL. Además, en base a la actividad inhibidora sobre CETP y la acción que aumenta el colesterol de HDL en sangre, se pueden usar apropiadamente como principios activos de medicamentos, más específicamente, medicamentos para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades incluyendo dislipidemia (hiperlipidemia), arterioesclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, hiper-LDL-emia, hipo-HDL-emia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, trombosis, infarto de miocardio, trastornos de reperfusión, restenosis tras angioplastia, hipertensión, similares. Además, también se pueden usar apropiadamente como principios activos de los medicamentos anteriormente mencionados que muestran baja acción inhibidora de CYP.

REIVINDICACIONES

[1] Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I):

5 [Fórmula 1]



(en donde,

10 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halo(alquilo de C_1-C_6), un grupo alcoxi de C_1-C_6 , un grupo halo(alcoxi de C_1-C_6), grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo nitro, un grupo (alquilo de C_1-C_6)tio, un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfino, un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfonilo, un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino, un grupo halo(alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo amino que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halo(alquilo de C_1-C_6) y un grupo arilo, grupo carboxilo, un grupo (alquilo de C_2-C_6)carbonilo, o un grupo (alcoxi de C_2-C_6)carbonilo,

15 R^6 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halo(alquilo de C_1-C_6), un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 , o un grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)(alquilo de C_1-C_6),

20 R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 , un grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)(alquilo de C_1-C_6), un grupo halo(alquilo de C_1-C_6), un grupo alcoxi de C_1-C_6 , un grupo halo(alcoxi de C_1-C_6), un grupo (alcoxi de C_1-C_6)(alcoxi de C_1-C_6), grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo nitro, un grupo (alquilo de C_1-C_6)tio, un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfino, un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfonilo, un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino, un grupo halo(alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino, un grupo arilsulfonilamino, un grupo amino que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halo(alquilo de C_1-C_6) y un grupo arilo, grupo carboxilo, un grupo (alquilo de C_2-C_6)carbonilo, o un grupo (alcoxi de C_2-C_6)carbonilo,

25 R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)(alquilo C_1-C_6) que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halo(alquilo de C_1-C_6), un grupo hidroxycarbonilo, un grupo (alcoxi de C_2-C_6)carbonilo, un grupo hidroxycarbonil(alquilo de C_1-C_6) y un grupo (alcoxi de C_2-C_6)carbonil(alquilo de C_1-C_6), un grupo arilo, un grupo aril(alquilo de C_1-C_6) que puede tener un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halo(alquilo de C_1-C_6), un grupo alcoxi de C_1-C_6 , un grupo halo(alcoxi de C_1-C_6) y grupo ciano, o un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 , o R^{11} y R^{12} se pueden combinar para formar un anillo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente junto con el átomo de nitrógeno adyacente con el sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halo(alquilo de C_1-C_6) y un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 ,

30 R^{13} representa un grupo (alquilo de C_1-C_6)tio(alcoxi de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfinil(alcoxi de C_1-C_6), o un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfonil(alcoxi de C_1-C_6), y

la fórmula general (I) representa tanto enantiómeros individuales como mezclas de los mismos) o una sal del mismo, o un solvato del mismo.

[2] El compuesto o una sal del mismo, o un solvato del mismo, según la reivindicación 1,

45 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halo(alquilo de C_1-C_6), un grupo alcoxi de C_1-C_6 , un grupo halo(alcoxi de C_1-C_6), o grupo ciano,

50 R^6 representa un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halo(alquilo de C_1-C_6), un grupo cicloalquilo de C_3-C_8 , o un grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)(alquilo de C_1-C_6),

R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo halo(alquilo de C_1-C_6), o un grupo alcoxi de C_1-C_6 , y

55 R^{11} y R^{12} son iguales o diferentes, y representan un grupo alquilo de C_1-C_6 , un grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)(alquilo C_1-C_6) (este grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)(alquilo C_1-C_6) puede tener un grupo hidroxycarbonil(alquilo de C_1-C_6) o un grupo (alcoxi de C_1-C_6)carbonil(alquilo de C_1-C_6) como sustituyente en el

grupo cicloalquilo), o un grupo (arilo de C₆-C₁₀)(alquilo de C₁-C₆) que puede tener un alcoxi de C₁-C₆, como sustituyente en el anillo arilo, o R¹¹ y R¹² se combinan para formar un anillo heterocíclico saturado de 5 a 8 miembros que contiene nitrógeno que puede tener un grupo alquilo de C₁-C₆ como sustituyente junto con el átomo de nitrógeno adyacente (el anillo heterocíclico puede tener uno o más tipos de 1 o 2 heteroátomos del grupo que consiste en átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre además del átomo de nitrógeno adyacente a R¹¹ y R¹²).

[3] El compuesto o una sal del mismo, o un solvato del mismo, según la reivindicación 1,

en donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo halo(alquilo de C₁-C₆), o un grupo ciano, R⁶ representa un grupo alquilo de C₁-C₆, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆, un grupo halo(alquilo de C₁-C₆), o un grupo alcoxi de C₁-C₆, y R¹¹ y R¹² son iguales o diferentes, y representan un grupo alquilo de C₁-C₆, o un grupo (cicloalquilo de C₃-C₈)(alquilo C₁-C₆) (este grupo (cicloalquilo de C₃-C₈)(alquilo C₁-C₆) puede tener un grupo hidroxicarbonil(alquilo de C₁-C₆) o un grupo (alcoxi de C₁-C₆)carbonil(alquilo de C₁-C₆) como sustituyente en el grupo cicloalquilo), o R¹¹ y R¹² se combinan para formar un grupo morfolino o un grupo piperidino junto con el átomo de nitrógeno adyacente (el grupo morfolino o el grupo piperidino puede tener 1 o 2 de grupos alquilo de C₁-C₆ como un sustituyente).

[4] El compuesto o una sal del mismo, o un solvato del mismo, según la reivindicación 1, en donde el compuesto representado por la fórmula general (I) es:

N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-metoxifenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-metoxifenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3,5-difluorofenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3,5-difluorofenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-metilfenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-metilfenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-fluorofenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-fluorofenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-metoxifenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-metoxifenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-cloro-6-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3-metilfenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-cloro-6-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-3-metilfenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4,5-difluorofenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi] pirimidin-2-amina,

- N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-4,5-difluorofenil}metil)-5-[2-
 metilsulfonyl]etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({4-cloro-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-
 (metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina,
 5 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({4-cloro-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-
 (metilsulfonyl]etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-fluorofenil}metil)-5-[2-
 (metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina,
 10 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-fluorofenil}metil)-5-[2-
 (metilsulfonyl]etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({4-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-
 (metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({4-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-
 (metilsulfonyl]etoxi]pirimidin-2-amina,
 15 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({5-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]
 pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({5-bromo-2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]fenil}metil)-5-[2-
 (metilsulfonyl]etoxi]pirimidin-2-amina,
 20 3-{1-[(2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-trifluorometilfenil}metil){5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il]amino}etil}-5-
 (trifluorometil)benzonitrilo,
 3-{1-[(2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-trifluorometilfenil}metil){5-(2-(metilsulfonyl]etoxi]pirimidin-2-
 il]amino}etil}-5-(trifluorometil)benzonitrilo,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]propil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-
 (metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina,
 25 N-{1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil]propil}-N-({2-[(ciclopentilmetil)(etil)amino]-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-
 (metilsulfonyl]etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-(piperidino)-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-
 amina,
 30 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-(piperidino)-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-
 (metilsulfonyl]etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-(morfolino)-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-
 amina,
 35 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-(morfolino)-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-
 (metilsulfonyl]etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-(4-metilpiperidino)-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-
 (metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-(4-metilpiperidino)-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-
 (metilsulfonyl]etoxi]pirimidin-2-amina,
 40 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-(cis-2,6-dimetilmorfolino)-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-
 (metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina,
 N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-N-({2-(cis-2,6-dimetilmorfolino)-5-(trifluorometil)fenil}metil)-5-[2-
 (metilsulfonyl]etoxi]pirimidin-2-amina,
 45 trans-{4-[(2-[(1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil){5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il]amino)metil]-4-
 (trifluorometil)fenil}(etil)amino)metil]ciclohexil}acetato de etilo,
 ácido trans-{4-[(2-[(1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil){5-[2-(metiltio)etoxi]pirimidin-2-il]amino)metil]-4-
 (trifluorometil)fenil}(etil)amino)metil]ciclohexil}acético,
 ácido trans-{4-[(2-[(1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil){5-[2-(metilsulfonyl]etoxi]pirimidin-2-il]amino)metil]-4-
 (trifluorometil)fenil}(etil)amino)metil]ciclohexil}acético,
 50 N-({2-[bis(ciclopropilmetil)amino]-3,5-difluorofenil}metil)-N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-5-[2-
 (metiltio)etoxi]pirimidin-2-amina, o
 N-({2-[bis(ciclopropilmetil)amino]-3,5-difluorofenil}metil)-N-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etil}-5-[2-
 (metilsulfonyl]etoxi]pirimidin-2-amina.
- [5] El compuesto o una sal del mismo, o un solvato del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4
 55 como un principio activo para su uso como un medicamento.
- [6] El compuesto o una sal del mismo, o un solvato del mismo para uso como un medicamento según la
 60 reivindicación 5, en donde el medicamento es para uso como un agente profiláctico o terapéutico para una
 enfermedad seleccionada de dislipidemia, arterioesclerosis, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica,
 hiper-LDL-emia, hipo-HDL-emia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar,
 trastornos cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardiaca, trombosis, infarto de miocardio,
 trastornos de reperfusión, restenosis tras angioplastia, o hipertensión.
- [7] El compuesto o una sal del mismo, o un solvato del mismo según la reivindicación 6 para uso como inhibidor
 65 de CETP.

- [8] El compuesto o una sal del mismo, o un solvato del mismo según la reivindicación 6 para uso como un agente que aumenta HDL.
- 5 [9] Una composición farmacéutica que contiene el compuesto o una sal del mismo, o un solvato del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un soporte farmacéuticamente aceptable.

[Fig. 1]

