



ESPAÑA



11 Número de publicación: 2 543 176

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12 TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

**T3** 

- Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 08.07.2011 E 11803677 (1)
   Fecha y número de publicación de la concesión europea: 13.05.2015 EP 2592076
- (54) Título: Compuesto de piridina sustituido
- (30) Prioridad:

09.07.2010 JP 2010156590

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 17.08.2015

(73) Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (50.0%) 3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku Tokyo 103-8426, JP y UBE INDUSTRIES, LTD. (50.0%)

(72) Inventor/es:

NAKAMURA, TSUYOSHI; NAMIKI, HIDENORI; TERASAKA, NAOKI; SHIMA, AKIKO; HAGIHARA, MASAHIKO; IWASE, NORIAKI; TAKATA, KATSUNORI; KIKUCHI, OSAMU; TSUBOIKE, KAZUNARI; SETOGUCHI, HIROYUKI; YONEDA, KENJI; SUNAMOTO, HIDETOSHI Y ITO, KOJI

(74) Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario** 

S 2 543 176 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 de piridina sustituido

#### Campo técnico

5

45

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto de piridina sustituido o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que tiene una excelente actividad inhibidora de la CETP y que es útil como medicamento (particularmente, como medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la arterioesclerosis o la cardiopatía coronaria).

#### **Antecedentes**

- Se ha mostrado a partir de los resultados de muchos estudios epidemiológicos que la concentración de la lipoproteína sérica está relacionada con enfermedades tales como la dislipidemia y la arterioesclerosis (por ejemplo, Badimon, J. Clin. Invest., 1990, Vol. 85, pp. 1234-1241). Tanto un aumento de la concentración en sangre del colesterol con lipoproteínas de baja densidad (en adelante, denominadas LDL) como una disminución de la concentración en sangre del colesterol con lipoproteínas de alta densidad (en adelante, denominadas HDL) son factores de riesgo para la enfermedad coronaria.
- El colesterol de los tejidos periféricos se extrae mediante la HDL y se esterifica en la HDL para convertirse en éster de colesterilo (en adelante, denominado CE). La proteína de transferencia del éster de colesterilo (en adelante, denominada CETP) transfiere el CE de las HDL a las LDL. Por tanto, la inhibición de la acción de la CETP aumenta la concentración del CE en las HDL y disminuye la concentración del CE en las LDL. Tal y como se ha descrito anteriormente, se considera que una medicina que inhibe la actividad de la CETP es útil como medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades tales como la dislipidemia y la arterioesclerosis (por ejemplo, N. Engl. J. Med., 2004, Vol. 350, pp. 1505-1515).

Son conocidos determinados compuestos de piridina que tienen actividad inhibidora de la CETP (por ejemplo, véanse las referencias de patente 1 a 8). Además, son conocidos determinados compuestos de pirimidinil piperidina que tienen actividad inhibidora de la CETP (por ejemplo, véanse las referencias de patente 9 a 13).

#### 25 Referencias de la técnica anterior

Referencias de patente

- Referencia de patente 1: Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (JP-A) Nº Hei 10-067746 (correspondiente a las patentes estadounidenses: Patente de Estados Unidos Nº 6.069.148 y patente de Estados Unidos Nº 6.207.671)
- Referencia de patente 2: Publicación nacional de solicitud de patente japonesa Nº 2001-516757 (correspondiente a la patente estadounidense: Patente de Estados Unidos Nº 6.387.929)
  - Referencias de patente 3: Publicación nacional de solicitud de patente japonesa Nº 2001-517655 (correspondiente a las patentes estadounidenses: Patente de Estados Unidos Nº 6.291.477, patente de Estados Unidos Nº 6.562.976 y patente de Estados Unidos Nº 6.897.317)
- Referencia de patente 4: Publicación nacional de solicitud de patente japonesa Nº 2005-508341 (correspondiente a la solicitud de patente estadounidense: Publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos Nº 2005/0043341)
  - Referencia de patente 5: Solicitud de patente japonesa abierta a inspección pública (JP-A) Nº Hei 10-167967 (correspondiente a la patente estadounidense: Patente de Estados Unidos 5.932.587)
- 40 Referencia de patente 6: Publicación nacional de solicitud de patente japonesa Nº 2008-524145 (correspondiente a la solicitud de patente estadounidense: Publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos Nº 2008/0255068)
  - Referencia de patente 7: Publicación nacional de solicitud de patente japonesa Nº 2008-524137 (correspondiente a la solicitud de patente estadounidense: Publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos Nº 2008/0194609)
  - Referencia de patente 8: Publicación internacional WO2009/109549
  - Referencia de patente 9: Publicación nacional de solicitud de patente japonesa Nº 2009-516649 (correspondiente a la solicitud de patente estadounidense: Publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos Nº 2009/0264405)
- 50 Referencia de patente 10: Publicación internacional WO2008/156715
  - Referencia de patente 11: Publicación nacional de solicitud de patente japonesa Nº 2009-524579 (correspondiente a la solicitud de patente estadounidense: Publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos Nº 2009/0023729)
- Referencia de patente 12: Publicación internacional WO2008/009435 (correspondiente a la solicitud de patente estadounidense: Publicación de la solicitud de patente US N° 2009/0286790)
  - Referencia de patente 13: Publicación internacional WO2009/071509

#### Descripción de la invención

Objeto de la invención

5

15

20

Los inventores han investigado nuevos compuestos de piridina sustituidos con el objetivo de desarrollar un excelente inhibidor de la CETP y han descubierto que un compuesto de piridina sustituido con una estructura específica, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, tiene una excelente actividad inhibidora de la CETP y es útil como medicamento (particularmente, como medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la arterioesclerosis o la cardiopatía coronaria). La invención se ha logrado sobre la base de los hallazgos anteriormente descritos.

Medios para conseguir el objeto

- La presente invención proporciona un nuevo compuesto de piridina sustituido que tiene una excelente actividad inhibidora de la CETP o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;
  - una composición farmacéutica que comprende un compuesto de piridina sustituido o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo, y una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis preferentemente de la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la hipertrigliceridemia, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria (incluyendo la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, la angina de pecho, la isquemia cardíaca, el trastorno cardiovascular y la reestenosis relacionada con angioplastia), la enfermedad cerebrovascular (incluyendo la apoplejía y el infarto cerebral), la enfermedad vascular periférica (incluyendo complicaciones vasculares diabéticas) o la obesidad, más preferentemente la dislipidemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la hipercolesterolemia de las LDL, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica o la cardiopatía coronaria, aún más preferentemente la dislipidemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la arterioesclerosis o la cardiopatía coronaria, e incluso más preferentemente, la hipocolesterolemia de las HDL o la arterioesclerosis;
- uso de un compuesto de piridina sustituido o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis (preferentemente tratamiento) de enfermedades (preferentemente las enfermedades anteriormente descritas); un procedimiento de tratamiento o profilaxis (preferentemente tratamiento) de enfermedades (preferentemente las enfermedades anteriormente descritas) que comprende administrar a un animal de sangre caliente (preferentemente un humano) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de piridina sustituido o una sal farmacológicamente aceptable del mismo; y
- 30 un procedimiento para preparar un compuesto de piridina sustituido o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un intermedio del mismo.

En un aspecto, la presente invención proporciona la siguiente.

(1A) Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

35

40

en la que  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1$ - $C_6$ , un grupo hidoxi (alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo hidroxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ ) amino-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ) amino-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo [N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-N-hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo [N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo [N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo halógeno(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ )-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo alquenilo  $C_2$ - $C_6$ , un grupo hidroxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )-(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo halógeno(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo alquilito  $C_1$ - $C_6$ , un grupo alquilsulfinilo  $C_1$ - $C_6$ , un grupo alquilsulfinilo  $C_1$ - $C_6$ , un grupo alquilsulfinilo  $C_1$ - $C_6$ , un

grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo amino, un grupo alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, un grupo hidroxi(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, un grupo N-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-N-hidroxi(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, un grupo formilamino, un grupo (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilamino, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo (alquilamino  $C_1$ - $C_6$ )carbonilo, un grupo di(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )aminocarbonilo, un grupo ciano, un grupo halógeno, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido, en el gue el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente a, un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo heterociclil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) saturado de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente a, un grupo heterocicliloxi saturado de 5 o 6 miembros, un grupo heterocicliloxi saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo heterociclilcarbonilo saturado de 5 o 6 miembros o un grupo heterociclilcarbonilo saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, y

el grupo sustituyente  $\alpha$  representa el grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1$ - $C_6$ , un grupo hidoxi (alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo halógeno(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ )-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ , un grupo hidroxi, un grupo alcoxi  $C_1$ - $C_6$ , un grupo halógeno(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo alquilamino  $C_1$ - $C_6$ , un grupo di(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )amino, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )carbonilo, un grupo carbonilo, un grupo di(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )carbonilo, un grupo halógeno y un grupo oxo.

(2A) El compuesto representado por la fórmula general (I-1) de acuerdo con (1A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

(3A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1$ - $C_6$ , un grupo hidoxi (alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-N-hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-N-hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-N-hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo [N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-N-hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo halógeno(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo alquenilo  $C_2$ - $C_6$ , un grupo cicloalquenilo  $C_3$ - $C_8$ , un grupo hidroxi, un grupo alcoxi  $C_1$ - $C_6$ , un grupo hidroxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-N-hidroxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo alquiltio  $C_1$ - $C_6$ , un grupo alquilsulfonilo  $C_1$ - $C_6$ , un grupo N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-N-hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )amino, un grupo (alquilamino  $C_1$ - $C_6$ )carbonilo, un grupo di(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )aminocarbonilo, un grupo ciano o un grupo halógeno. (4A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$ , un grupo hidoxi(alquilo  $C_1$ - $C_4$ ), un grupo (alcoxi  $C_1$ - $C_4$ )-(alquilo  $C_1$ - $C_4$ -(alquilo  $C_1$ - $C_4$ -)-(alquilo  $C_1$ - $C_4$ 

átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$ , un grupo hidoxi(alquilo  $C_1$ - $C_4$ ), un grupo (alcoxi  $C_1$ - $C_4$ )-(alquilo  $C_1$ - $C_4$ ), un grupo halógeno(alquilo  $C_1$ - $C_4$ ), un grupo hidroxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ) o un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_4$ ) sulfonil-(alcoxi  $C_1$ - $C_4$ ).

(5A) Él compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$  es un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$ , un grupo halógeno(alquilo  $C_1$ - $C_4$ ), un grupo alcoxi  $C_1$ - $C_4$  o un grupo hidroxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ). (6A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$  es un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$ .

(7A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$  es un grupo halógeno(alquilo  $C_1$ - $C_4$ ). (8A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$  es un

grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

5

10

15

20

25

30

35

40

- (9A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$  es un grupo hidroxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ).
- (10A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^1$  es un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_4$ )sulfonil-(alcoxi  $C_1$ - $C_4$ ).
- (11A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es un grupo fenilo sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α1, un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros sustituidos, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α1, un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente ο sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente ο sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente ο sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente ο sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente ο sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente ο sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente ο sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente ο sustituyente σ1, un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente ο sustituyente σ1, un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros o 6 miembros
- el grupo sustituyente α1 representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo hidroxi, un grupo carboxi y un grupo oxo.
  - (12A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α2, un grupo heterocicliloxi saturado que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α2 o un grupo heterociclilcarbonilo saturado que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros, y
  - el grupo sustituyente α2 representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y un grupo hidroxi.

- 25 (13A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es un grupo pirrolidinilo sustituido, un grupo piperazilo sustituido, un grupo piperidiloxi sustituido o un grupo piperidiloxi sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes del grupo pirrolidinilo, grupo piperidiloxi y grupo piperidiloxi representan de 1 a 2 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α3, o un grupo morfolinilcarbonilo, y
- el grupo sustituyente α3 representa el grupo que consiste en un grupo metilo y un grupo hidroxi. (14A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es un
  - grupo fenilo sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 2 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente  $\alpha 1$ .
- (15A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en
  - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- 40 (5S)-2-{1-[5-(4-Carboxibutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (5S)-2-{1-[5-(4-Carboxibutil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-trifluorometil)fenil] metil}-7.7-dimetil-5.6.7.8-tetrahidroquinolin-5-ol.
- (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(metilcarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(dimetilcarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- 50 (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-(5-{[(2-hidroxietil)(metil)amino] metil}-pirimidin-2-il)piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-{[(2S)-2-hidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- (55)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(2S)-2,3-dihidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{{S}-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
    - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(2R)-2,3-dihidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- - $(5S)-4-(4,4-Diffuorociclohexil)-3-\{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil\}-2-[1-(5-\{[(2R)-2-hidroxipropil]oxi\}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,$
- (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirimidin-2-

- il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroguinolin-5-ol,
- (S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[3-(metilsulfonil)propoxi] pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- 5 il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,

25

35

- (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- (5S)-4-(4,4-Diffuorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-hidroximetil)propoxi] pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- 10 (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-
  - {[métil(métilsulfonil)amino]métil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[metil(propan-2-ilsulfonil) amino]metil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-metiltiopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(metilsulfonil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- 20 (5S)-2-{1-[5-(3-Carboxifenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - $(5S)-4-(4,4-Diffuorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirimidin-2-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, y$
  - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil-2-(1-{5-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.
  - (16A) Una composición farmacéutica que comprendel compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1A) a (15A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.
  - (17A) La composición farmacéutica de acuerdo con (16A) para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la hipercolesterolemia de las HDL, la hipercolesterolemia de las LDL, la hipertrigliceridemia, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerosis.
- la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica o la obesidad.
  - (18A) La composición farmacéutica de acuerdo con (16A) para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la arterioesclerosis o la cardiopatía coronaria.
  - (19A) La composición farmacéutica de acuerdo con (16A) para el tratamiento o la profilaxis de la hipocolesterolemia de las HDL.
    - (20A) La composición farmacéutica de acuerdo con (16A) para el tratamiento o la profilaxis de la arterioesclerosis.
  - (21A) La composición farmacéutica de acuerdo con (16A) para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad causada por una disminución de la concentración en sangre del colesterol de las HDL.
- 40 (22A) La composición farmacéutica de acuerdo con (16) para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad causada por un aumento de la concentración en sangre del colesterol de las LDL.
  - (23A) Un medicamento para inhibir la CETP que comprendel compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1A) a (15A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.
- (24A) Un medicamento para aumentar la concentración del colesterol de las HDL que comprendel compuesto de
   acuerdo con uno cualquiera de (1A) a (15A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.
  - (25A) Un medicamento para disminuir la concentración del colesterol de las LDL que comprendel compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1A) a (15A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo
- 50 (26A) Uso del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1A) a (15A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para preparar una composición farmacéutica.
  - (27Å) El uso de acuerdo con (26Å) para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la hipercolesterolemia de las HDL, la hipercolesterolemia de las LDL, la hipertrigliceridemia, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria, la enfermedad cerebrovascular. la enfermedad vascular periférica o la obesidad.
  - (28A) El uso de acuerdo con (26A) para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la arterioesclerosis o la cardiopatía coronaria.
  - (29A) El uso de acuerdo con (26A) para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de la hipocolesterolemia de las HDL.
- 60 (30A) El uso de acuerdo con (26A) para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de la arterioesclerosis.
  - (31A) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1A) a (15A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una enfermedad.
- (32A) El compuesto de acuerdo con (31A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad es la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la hipercolesterolemia de las LDL, la hipertrigliceridemia, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria, la

enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica o la obesidad.

(33A) El compuesto de acuerdo con (31A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad es la dislipidemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la arterioesclerosis o la cardiopatía coronaria.

(34A) El compuesto de acuerdo con (31A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad es la hipocolesterolemia de las HDL.

(35A) El compuesto de acuerdo con (31 A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad es la arterioesclerosis.

(36A) Un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una enfermedad que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad farmacológicamente eficaz del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1A) a (15A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(37Á) El procedimiento de acuerdo con (36A), en el que la enfermedad es la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la hipercolesterolemia de las LDL, la hipertrigliceridemia, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica o la obesidad.

(38A) El procedimiento de acuerdo con (36A), en el que la enfermedad es la dislipidemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la arterioesclerosis o la cardiopatía coronaria.

(39A) El procedimiento de acuerdo con (36A), en el que la enfermedad es la hipocolesterolemia de las HDL.

(40A) El procedimiento de acuerdo con (36A), en el que la enfermedad es la arterioesclerosis.

(41A) El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de (36A) a (40A), en el que el animal de sangre caliente es un humano.

Además, en un aspecto, la presente invención proporciona la siguiente.

(1) Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

en la que  $R^1$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1$ - $C_6$ , un grupo hidoxi (alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo hidroxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo [N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-N-hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ).

25

30

5

10

15

20

 $C_1$ - $C_6$ )amino]-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ )sulfonilamino-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo [N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ). N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )sulfonilamino]-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo carboxi (alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo halógeno(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ )-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo alquenilo  $C_2$ - $C_6$ , un grupo alquinilo  $C_2$ - $C_6$ , un grupo hidroxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )-(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ )sulfonil-(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo alquilsulfinilo  $C_1$ - $C_6$ ) amino, un grupo hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )amino, un grupo formilamino un grupo (alguilo  $C_1$ - $C_6$ )amino, un grupo arrange (alguilo  $C_1$ - $C_6$ )amino, un grupo

40

45

35

grupo hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )amino, un grupo N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-N-hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )amino, un grupo formilamino, un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ )carbonilamino, un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ )carbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo (alquilamino  $C_1$ - $C_6$ )carbonilo, un grupo di(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )aminocarbonilo, un grupo ciano, un grupo halógeno, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente  $\alpha$ , un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente  $\alpha$ , un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente  $\alpha$ , un grupo heterociclil-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ) saturado de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclil-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ) saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente  $\alpha$ , un grupo heterocicliloxi saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente  $\alpha$ , un grupo heterocicliloxi saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente  $\alpha$ , un grupo heterocicliloxi saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente  $\alpha$ , un grupo heterocicliloxi saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente  $\alpha$ , un grupo heterocicliloxi saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente  $\alpha$ , un grupo heterocicliloxi saturado de 5 o 6 miembros sustitui

en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente  $\alpha$ , un grupo heterociclilcarbonilo saturado de 5 o 6 miembros o un grupo heterociclilcarbonilo saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente  $\alpha$ , y

- el grupo sustituyente α representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo hidoxi (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo halógeno(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo halógeno(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo (alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, un grupo ciano, un grupo halógeno y un grupo oxo.
  - (2) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1$ - $C_6$ , un grupo hidoxi (alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo [N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-N-hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ) amino]-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo [N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo halógeno(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo alquenilo  $C_2$ - $C_6$ , un grupo cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ , un grupo hidroxi, un grupo alcoxi  $C_1$ - $C_6$ , un grupo hidroxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ ) sulfonil-(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo carboxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo halógeno(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo alquiltio  $C_1$ - $C_6$ , un grupo alquilsulfonilo  $C_1$ - $C_6$ , un grupo N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-N-hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )amino, un grupo (alquilamino  $C_1$ - $C_6$ )carbonilo, un grupo di(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ) aminocarbonilo, un grupo ciano o un grupo halógeno.
- 20 (3) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo hidoxi (alquilo C₁-C₄), un grupo (alcoxi C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄), un grupo halógeno(alquilo C₁-C₄), un grupo alcoxi C₁-C₄, un grupo hidroxi(alcoxi C₁-C₆) o un grupo (alquilo C₁-C₄)sulfonil-(alcoxi C₁-C₄).

15

25

50

- (4) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  es un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$ , un grupo halógeno(alquilo  $C_1$ - $C_4$ ), un grupo alcoxi  $C_1$ - $C_4$  o un grupo hidroxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ).
- (5) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  es un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$ .
- (6) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  es un grupo halógeno(alquilo  $C_1$ - $C_4$ ).
- 30 (7) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un grupo alcoxi C₁-C₄.
  - (8) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  es un grupo hidroxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ).
- (9) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un grupo fenilo sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α1, un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros sustituidos, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α1, un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente α1, un grupo heterocicliloxi saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente α1, un grupo heterocicliloxi saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α1 o un grupo heterociclilicarbonilo saturado de 5 o 6 miembros,
- el grupo sustituyente α1 representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo hidroxi, un grupo 45 carboxi y un grupo oxo.
  - (10) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  es un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente  $\alpha 2$  o un grupo heterocicliloxi saturado que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente  $\alpha 2$ , y
  - el grupo sustituyente α2 representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y un grupo hidroxi.
  - (11) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
- R¹ es un grupo pirrolidinilo sustituido, un grupo piperidilo sustituido, un grupo piperazilo sustituido, un grupo tiomorfolinilo sustituido, un grupo pirrolidiniloxi sustituido o un grupo piperidiloxi sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes del grupo pirrolidinilo, grupo piperidilo, grupo piperazilo, grupo tiomorfolinilo, grupo pirrolidiniloxi y grupo piperidiloxi representan de 1 a 2 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α3, γ
  - el grupo sustituyente a3 representa el grupo que consiste en un grupo metilo y un grupo hidroxi.
- 60 (12) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en,
  - (-)-4-(4, 4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
    - (-)-2-{1-[5-(4-Carboxibutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]

metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,

25

- (-)-2-{(1-[5-(4-Carboxibutil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(metilcarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(dimetilcarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(morfolin-4-il-carbon-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- 10 (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-(5-{[(2-hidroxietil)(metil)amino]metil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-{[(2S)-2-hidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(2S)-2,3-dihidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(2R)-2,3-dihidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-{[(2R)-2-hidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
    - {-}-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[3-(metilsulfonil)propoxi] pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- 30 (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(3-hidroxipropoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]pirimidin-35 2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi] pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[metil(metilsulfonil)amino] metil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[metil(propan-2-ilsulfonil)amino] metil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - $\label{lem:condition} $$(-)-4-(4,4-Diffluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-metiltiopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, $$(-)-4-(4,4-Diffluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-metiltiopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, $$(-)-4-(4,4-Diffluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-metiltiopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, $$(-)-4-(4,4-Diffluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-metiltiopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, $$(-)-4-(4,4-Diffluorociclohexil)-3-(4$
- (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(metilsulfonil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, y
    - (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.
- 50 (13) Una composición farmacéutica que comprendel compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.
  - (14) La composición farmacéutica de acuerdo con (13) para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la hipercolesterolemia de las HDL, la hipercolesterolemia de las LDL, la hipertrigliceridemia, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica o la obesidad.
  - (15) La composición farmacéutica de acuerdo con (13) para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la arterioesclerosis o la cardiopatía coronaria.
  - (16) La composición farmacéutica de acuerdo con (13) para el tratamiento o la profilaxis de la hipocolesterolemia de las HDL.
- 60 (17) La composición farmacéutica de acuerdo con (13) para el tratamiento o la profilaxis de la arterioesclerosis.
  - (18) La composición farmacéutica de acuerdo con (13) para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad causada por una disminución de la concentración en sangre del colesterol de las HDL.
  - (19) La composición farmacéutica de acuerdo con (13) para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad causada por un aumento de la concentración en sangre del colesterol de las LDL.
- 65 (20) Un medicamento para inhibir la CETP que comprendel compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.

- (21) Un medicamento para aumentar la concentración del colesterol de las HDL que comprendel compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo
- (22) Un medicamento para disminuir la concentración del colesterol de las LDL que comprendel compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (12) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como principio activo.

Cada grupo de fórmula general (I) de la presente invención tiene los significados descritos a continuación.

5

10

50

El "alquilo  $C_1$ - $C_6$ " representa un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 2-etil-1-butilo, 2,2-dimetil-1-butilo o 2,3-dimetil-1-butilo. El alquilo  $C_1$ - $C_6$  en  $C_1$ 0 en el grupo sustituyente  $C_1$ 0 es preferentemente alquilo  $C_1$ - $C_2$ 0, más preferentemente alquilo  $C_1$ - $C_3$ 0, más preferentemente metilo.

El "hidroxi(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" representa el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido descrito anteriormente con 1 a 4 grupos hidroxi, y puede ser, por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, dihidroxipentilo, dihidroxipentilo, dihidroxipentilo, trihidroxipentilo, trihidroxipentilo, trihidroxipentilo, trihidroxipentilo, tetrahidroxipentilo o tetrahidroxihexilo, preferentemente hidroxi(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), más preferentemente hidroxi(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y más preferentemente hidroximetilo.

El "(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" representa el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido descrito anteriormente con un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> descrito a continuación, y puede ser, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, butoximetilo, pentiloximetilo, hexiloximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, metoxipentilo o metoxihexilo, preferentemente (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), más preferentemente (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) y más preferentemente metoximetilo, etoximetilo, 2-propoximetilo o (2-metil-1-propoxi)metilo.

El "hidroxi(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" representa el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido descrito anteriormente con un hidroxi(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) descrito a continuación, y puede ser, por ejemplo, hidroximetoximetilo, hidroxietoximetilo, hidroxipropoximetilo, hidroxibutoximetilo, hidroxipentiloximetilo, hidroxietoxipentilo, hidroxietoxipentilo, hidroxietoxipentilo, hidroxietoxipentilo, preferentemente hidroxi(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y más preferentemente hidroxi(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>).

El "(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )amino-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )" representa el alquilo  $C_1$ - $C_6$  sustituido descrito anteriormente con un (alquilo  $C_1$ - $C_6$ )amino descrito a continuación, y puede ser, por ejemplo, metilaminometilo, etilaminometilo, propilaminometilo, butilaminometilo, pentilaminometilo, hexilaminometilo, metilaminopentilo, metilaminopentilo o metilaminohexilo, preferentemente (alquilo  $C_1$ - $C_4$ )amino-(alquilo  $C_1$ - $C_4$ ), más preferentemente (alquilo  $C_1$ - $C_2$ )amino-(alquilo  $C_1$ - $C_2$ ) y más preferentemente metilaminometilo.

El "hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )amino-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )" representa el alquilo  $C_1$ - $C_6$  sustituido descrito anteriormente con un hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )amino descrito a continuación, y puede ser, por ejemplo, hidroximetilaminometilo, hidroxietilaminometilo, hidroxipropilaminometilo, hidroxibutilaminometilo, hidroxipentilaminometilo, hidroxietilaminometilo, hidroxietilaminopentilo, hidroxietilaminopentilo, hidroxietilaminopentilo o hidroxietilaminopentilo, preferentemente hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_4$ )amino-(alquilo  $C_1$ - $C_4$ ) y más preferentemente hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_2$ )amino-(alquilo  $C_1$ - $C_2$ ).

El "[N-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-N-hidroxi(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino]-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" representa el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido descrito anteriormente con un N-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-N-hidroxi(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino descrito a continuación, y puede ser, por ejemplo, (N-metil-N-hidroximetilamino)metilo, (N-metil-N-hidroxietilamino)metilo, (N-metil-N-hidroxipropilamino)metilo, (N-metil-N-hidroxibutilamino)metilo, (N-metil-N-hidroxipentilamino)metilo, (N-metil-N-hidroxietilamino)butilo, (N-metil-N-hidroxietilamino)propilo, (N-metil-N-hidroxietilamino)butilo, (N-metil-N-hidroxietilamino)propilo, (N-metil-N-hidroxietilamino)butilo, (N-metil-N-hidroxietilamino)propilo, (N-metil-

El "(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ) sulfonilamino-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )" representa un grupo en el que el alquilo  $C_1$ - $C_6$  descrito anteriormente está sustituido con un amino y el amino está sustituido adicionalmente con un alquilsulfonilo  $C_1$ - $C_6$  descrito a continuación, y puede ser, por ejemplo, metanosulfonilaminometilo, etanosulfonilaminometilo, propanosulfonilaminometilo, butanosulfonilaminometilo, pentanosulfonilaminometilo, hexanosulfonilaminometilo, metanosulfonilaminoetilo, metanosulfonilaminopropilo, metanosulfonilaminobutilo, metanosulfonilaminopropilo o metanosulfonilaminohexilo, preferentemente (alquilo  $C_1$ - $C_4$ ) sulfonilamino-(alquilo  $C_1$ - $C_4$ ), y más preferentemente (alquilo  $C_1$ - $C_2$ ).

El "[N-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-N-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino]-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" representa un grupo en el que el átomo de nitrógeno del (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) descrito anteriormente está sustituido con un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> anteriormente descrito, y puede ser, por ejemplo, (N-metil-N-metanosulfonilamino)metilo, (N-metil-N-etanosulfonilamino)metilo, (N-metil-N-propanosulfonilamino)metilo, (N-metil-N-butanosulfonilamino)metilo, (N-metil-N-metil-N-butanosulfonilamino)metilo, (N-metil-N-metil-N-butanosulfonilamino)metilo, (N-metil-N-metil-N-butanosulfonilamino)metilo, (N-metil-N-metil-N-butanosulfonilamino)metilo, (N-metil-N-metil-N-butanosulfonilamino)metilo, (N-metil-N-butanosulfonilamino)metilo, (N-metil-N-butanosulfo

### ES 2 543 176 T3

N-pentanosulfonilamino)metilo, (N-metil-N-hexanosulfonilamino)metilo, (N-metil-N-metanosulfonilamino)etilo, (N-metil-N-metanosulfonilamino)propilo, (N-metil-N-metanosulfonilamino)butilo, (N-metil-N-metanosulfonilamino)pentilo o (N-metil-N-metanosulfonilamino)hexilo, preferentemente [N-(alquilo  $C_1$ - $C_4$ )-N-(alquilo  $C_1$ - $C_4$ )-N-(alquilo  $C_1$ - $C_4$ ) y más preferentemente [N-(alquilo  $C_1$ - $C_2$ )-N-(alquilo  $C_1$ - $C_3$ )sulfonilamino]-(alquilo  $C_1$ - $C_2$ ) y más preferentemente (N-metil-N-metanosulfonilamino)metilo o [N-metil-N-(2-propil)sulfonilamino]metilo.

5

45

El "carboxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )" representa el alquilo  $C_1$ - $C_6$  2 descrito anteriormente que está sustituido con 1 o 2 grupos carboxi, y puede ser, por ejemplo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo, carboxipentilo, carboxipentilo, carboxipentilo, dicarboxipropilo, dicarboxibutilo, dicarboxipentilo o dicarboxihexilo, preferentemente carboxi(alquilo  $C_1$ - $C_4$ ), más preferentemente carboxi(alquilo  $C_3$ - $C_4$ ) y más preferentemente 4-carboxi-1-butilo.

- El "halógeno(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" representa el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> descrito anteriormente que está sustituido con 1 a 7 grupos halógeno descritos a continuación, que se seleccionan, y pueden ser, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, trifluorometilo, fluorometilo, cloroetilo, bromoetilo, yodoetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, tricloroetilo, pentafluoroetilo, fluoropropilo, cloropropilo, fluorobutilo, trifluorobutilo, fluoropentilo o fluorohexilo. El halógeno(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en R¹ es preferentemente halógeno(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que el halógeno es de 1 de 5 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en fluoro y cloro, más preferentemente halógeno(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), en el que el halógeno es de 1 a 5 grupos fluoro y más preferentemente 4,4,4-trifluoro-1-butilo. El halógeno (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) en el grupo sustituyente α es preferentemente halógeno(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que el halógeno es de 1 a 5 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en fluoro y cloro, y más preferentemente halógeno(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) en el que el halógeno es de 1 a 5 grupos fluoro.
- El "(cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ )-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )" representa el alquilo  $C_1$ - $C_6$  descrito anteriormente que está sustituido con un cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$  descrito a continuación, y puede ser, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopropilpentilo, ciclopropilpentilo o ciclopropilhexilo, preferentemente (cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ )-(alquilo  $C_1$ - $C_4$ ) y más preferentemente (cicloalquilo  $C_3$ - $C_4$ )-(alquilo  $C_1$ - $C_2$ ).
- El "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" representa un alquenilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono, y puede ser, por ejemplo, vinilo, propenilo (por ejemplo, alilo), butenilo, pentenilo o hexenilo, preferentemente alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, más preferentemente alquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> y más preferentemente 3-metil-but-1-en-1-ilo.
- El "alquinilo  $C_2$ - $C_6$ " representa un alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y tiene uno o más triples enlace carbono-carbono, y puede ser, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo, y preferentemente alquinilo  $C_3$ - $C_5$ .
  - El "cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ " representa un alquilo cíclico alquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, y puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilo, ciclohexilo, preferentemente cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , más preferentemente cicloalquilo  $C_3$ - $C_4$  y más preferentemente ciclopropilo.
- 35 El "cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" representa un alquenilo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono y tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono, y puede ser, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexenilo, preferentemente cicloalquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> y más preferentemente 1-ciclohexenilo.
- El "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" representa hidroxi sustituido con un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> descrito anteriormente, y puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi o hexiloxi. El alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en R¹ es preferentemente metoxi, etoxi, 2-propoxi, 2-metil-1-propoxi o 3-metil-1-butoxi. El alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en el grupo sustituyente α es preferentemente alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y más preferentemente alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.
  - El "hidroxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )" representa el alcoxi  $C_1$ - $C_6$  descrito anteriormente que está sustituido con 1 a 4 hidroxi grupos, y puede ser, por ejemplo, hidroximetoxi, hidroxietoxi, hidroxipropoxi, hidroxibutoxi, hidroxipropoxi, dihidroxipropoxi, dihidroxipentiloxi, dihidroxihexiloxi, trihidroxibutoxi, trihidroxipentiloxi, trihidroxipentiloxi, trihidroxipentiloxi, trihidroxipentiloxi, tetrahidroxipentiloxi o tetrahidroxihexiloxi, preferentemente hidroxi(alcoxi  $C_2$ - $C_6$ ) y más preferentemente 2-hidroxietoxi, 3-hidroxi-1-propoxi, (2R)-2-hidroxi-1-propoxi, (2S)-2-hidroxi-1-propoxi, (2R)-2,3-dihidroxi-1-propoxi, 2-hidroxi-2-metil-1-propoxi, 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-propoxi, 3-hidroxi-3-metil-1-butoxi o 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metil-1-propoxi.
- El "(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )-(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )" representa el alcoxi  $C_1$ - $C_6$  descrito anteriormente que está sustituido con un alcoxi  $C_1$ - $C_6$  descrito anteriormente, y puede ser, por ejemplo, metoximetoxi, etoximetoxi, propoximetoxi, butoximetoxi, pentiloximetoxi, hexiloximetoxi, metoxietoxi, metoxipropoxi, metoxibutoxi, metoxipentiloxi o metoxihexiloxi, y preferentemente (alcoxi  $C_1$ - $C_4$ )-(alcoxi  $C_1$ - $C_4$ ).
- El "(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonil-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" representa el alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> descrito anteriormente que está sustituido con un alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> descrito a continuación, y puede ser, por ejemplo, metanosulfonilmetoxi, etanosulfonilmetoxi, propanosulfonilmetoxi, butanosulfonilmetoxi, pentanosulfonilmetoxi, hexanosulfonilmetoxi, metanosulfonilpetoxi, metanosulfonilpetoxi, metanosulfonilpetoxi, preferentemente (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)sulfonil-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), más preferentemente (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)sulfonil-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y más

preferentemente 3-metanosulfonil-1-propoxi.

5

10

15

25

35

40

45

El "carboxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )" representa el alcoxi  $C_1$ - $C_6$  descrito anteriormente que está sustituido con 1 o 2 grupos carboxi, y puede ser, por ejemplo, carboximetoxi, carboxietoxi, carboxipropoxi, carboxibutoxi, carboxibutoxi, carboxibutoxi, carboxibutoxi, carboxibutoxi, dicarboxipropoxi, dicarboxibutoxi, dicarboxipentiloxi o dicarboxihexiloxi, preferentemente carboxi(alcoxi  $C_2$ - $C_5$ ), más preferentemente carboxi(alcoxi  $C_3$ - $C_4$ ) y más preferentemente 4-carboxi-1-butoxi.

El "halógeno(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )" representa el alcoxi  $C_1$ - $C_6$  descrito anteriormente que está sustituido con 1 a 7 grupos de halógenos descritos a continuación que se seleccionan independientemente, y pueden ser, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, diclorometoxi, dibromometoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, fluoroetoxi, fluoroetoxi, cloropropoxi, cloropropoxi, cloropropoxi, fluorobutoxi, fluoropentiloxi o fluorohexiloxi. El halógeno(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ) en  $R^1$  es preferentemente halógeno(alcoxi  $C_1$ - $C_4$ ), en el que el halógeno es de 1 a 5 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en fluoro y cloro, más preferentemente halogéno(alcoxi  $C_1$ - $C_3$ ), en el que el halógeno es de 1 a 5 grupos fluoro y más preferentemente difluorometoxi o 3,3,3-trifluoro-1-propoxi. El halógeno(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ) en el grupo sustituyente  $\alpha$  es preferentemente halógeno(alcoxi  $C_1$ - $C_4$ ), en el que el halógeno es de 1 a 5 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en fluoro y cloro, y más preferentemente halógeno(alcoxi  $C_1$ - $C_2$ ) en el que el halógeno es de 1 a 5 grupos fluoro.

El "alquiltio  $C_1$ - $C_6$ " representa mercapto (-SH) que está sustituido con un alquilo  $C_1$ - $C_6$  descrito anteriormente, y puede ser, por ejemplo, metiltio, propiltio, butiltio, pentiltio o hexiltio, preferentemente alquiltio  $C_1$ - $C_4$ , más preferentemente alquiltio  $C_1$ - $C_2$  y más preferentemente metiltio.

El "alquilsulfinilo  $C_1$ - $C_6$ " representa sulfinilo (-SO-) que está sustituido con un alquilo  $C_1$ - $C_6$  descrito anteriormente, y puede ser, por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, butilsulfinilo, pentilsulfinilo o hexilsulfinilo, preferentemente alquilsulfinilo  $C_1$ - $C_4$  y más preferentemente alquilsulfinilo  $C_1$ - $C_2$ .

El "alquilsulfonilo  $C_1$ - $C_6$ " representa sulfonilo (-SO<sub>2</sub>-) que está sustituido con un alquilo  $C_1$ - $C_6$  descrito anteriormente, y puede ser, por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo, butanosulfonilo, pentanosulfonilo o hexanosulfonilo, preferentemente alquilsulfonilo  $C_1$ - $C_4$ , más preferentemente alquilsulfonilo  $C_1$ - $C_2$  y más preferentemente metanosulfonilo.

El "alquilamino  $C_1$ - $C_6$ " representa amino que está sustituido con un alquilo  $C_1$ - $C_6$  descrito anteriormente, y puede ser, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino o hexilamino, preferentemente alquilamino  $C_1$ - $C_4$  y más preferentemente alquilamino  $C_1$ - $C_2$ .

El "di(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )amino" representa amino que está sustituido con dos grupos alquilo  $C_1$ - $C_6$  descrito anteriormente que se seleccionan independientemente, y puede ser, por ejemplo, dimetilamino, etilmetilamino, metilpropilamino, butilmetilamino, metilpropilamino, dipropilamino, butilpropilamino, dipentilamino, dipentilamino, dipentilamino, preferentemente di(alquilo  $C_1$ - $C_4$ )amino y más preferentemente di(alquilo  $C_1$ - $C_2$ )amino.

El "hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )amino" representa amino que está sustituido con un hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ) descrito anteriormente, y puede ser, por ejemplo, hidroximetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, hidroxipropilamino, hidroxipentilamino, hidroxipentilamino, dihidroxipentilamino, dihidroxipentilamino, dihidroxibexilamino, trihidroxibutilamino, trihidroxipentilamino, trihidroxipentilamino, tetrahidroxipentilamino o tetrahidroxihexilamino y preferentemente hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_4$ )amino.

El "N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-N-hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )amino" representa amino que está sustituido con un hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ) descrito anteriormente y un alquilo  $C_1$ - $C_6$  descrito anteriormente, y puede ser, por ejemplo, N-metil-N-hidroximetilamino, N-metil-N-hidroxietilamino, N-metil-N-hidroxipropilamino, N-metil-N-hidroxibutilamino, N-metil-N-hidroxipentilamino, N-metil-N-hidroxihexilamino, N-etil-N-hidroxietilamino, N-propil-N-hidroxietilamino, N-butil-N-hidroxietilamino, N-pentil-N-hidroxietilamino o N-hexil-N-hidroxietilamino, preferentemente N-(alquilo  $C_1$ - $C_4$ )-N-hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_4$ )amino, más preferentemente N-(alquilo  $C_1$ - $C_2$ )-N-hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_2$ )amino y más preferentemente N-metil-N-hidroxietilamino.

El "(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )carbonilamino" representa un grupo en el que el átomo de carbono del carbonilamino (-CONH-) está sustituido con un alquilo  $C_1$ - $C_6$  descrito anteriormente, y puede ser, por ejemplo, metilcarbonilamino (acetilamino), etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, butilcarbonilamino, pentilcarbonilamino o hexilcarbonilamino, preferentemente (alquilo  $C_1$ - $C_4$ )carbonilamino y más preferentemente (alquilo  $C_1$ - $C_4$ )carbonilamino.

50 El "(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo" representa carbonilo (-CO-) que está sustituido con un alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> descrito anteriormente, y puede ser, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo o hexiloxicarbonilo, preferentemente (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo y más preferentemente (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)carbonilo. El (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo en el grupo sustituyente α es preferentemente (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)carbonilo, más preferentemente (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)carbonilo y más preferentemente etoxicarbonilo.

55 El "(alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo" representa carbonilo (-CO-) que está sustituido con un alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> descrito anteriormente, y puede ser, por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo,

### ES 2 543 176 T3

butilaminocarbonilo, pentilaminocarbonilo o hexilaminocarbonilo, preferentemente (alquilamino  $C_1$ - $C_4$ )carbonilo, más preferentemente (alquilamino  $C_1$ - $C_2$ )carbonilo y más preferentemente metilaminocarbonilo.

El "di(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )aminocarbonilo" representa carbonilo (-CO-) que está sustituido con un di(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )amino descrito anteriormente, y puede ser, por ejemplo, dimetilaminocarbonilo, (N-etil-N-metilamino)carbonilo, (N-metil-N-propilamino)carbonilo, (N-butil-N-metilamino)carbonilo, (N-metil-N-pentilamino)carbonilo, (N-hexil-N-metilamino)carbonilo, dietilaminocarbonilo, dipropilaminocarbonilo, dibutilaminocarbonilo, dipentilaminocarbonilo o dihexilaminocarbonilo, preferentemente di(alquilo  $C_1$ - $C_4$ )aminocarbonilo, más preferentemente di(alquilo  $C_1$ - $C_2$ )aminocarbonilo y más preferentemente dimetilaminocarbonilo.

El "halógeno" puede ser flúor, cloro, bromo o yodo, y preferentemente flúor, cloro o bromo.

5

20

35

El "heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros" representa un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 4 átomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y puede ser, por ejemplo, pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, preferentemente heterociclilo aromático que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros, más preferentemente heterociclilo aromático que contiene nitrógeno de 5 miembros y más preferentemente oxadiazolilo.

El "heterocililo saturado de 5 o 6 miembros" representa un grupo heterocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y puede ser, por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, ditionanilo, ditionanilo, trioxanilo o tritianilo, preferentemente heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros y más preferentemente pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo. En el heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros, preferentemente, el átomo de nitrógeno del mismo se une al grupo pirimidinilo en la fórmula general (I).

El "heterocilil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) saturado de 5 o 6 miembros" representa el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> descrito anteriormente que está sustituido con un heterocililo saturado de 5 o 6 miembros descrito anteriormente, y puede ser, por ejemplo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo o tiomorfolinilmetilo, preferentemente heterociclil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) saturado que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros, y más preferentemente heterociclil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) saturado que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros.

El "heterocililoxi saturado de 5 o 6 miembros" representa hidroxi que está sustituido con un heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros descrito anteriormente, y puede ser, por ejemplo, pirrolidiniloxi, piperidiniloxi, piperazi-niloxi, morfoliniloxi o tiomorfoliniloxi, preferentemente heterocicliloxi saturado que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros, y más preferentemente pirrolidiniloxi o piperidiniloxi. En el heterocililoxi saturado de 5 o 6 miembros, el heteroátomo de la porción heterociclilo no está directamente enlazado al átomo de oxígeno de la porción oxi.

El "heterocililcarbonilo saturado de 5 o 6 miembros" representa carbonilo (-CO-) que está sustituido con un heterocililo saturado de 5 o 6 miembros descrito anteriormente, y puede ser, por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, morfolinilcarbonilo o tiomorfolinilcarbonilo, preferentemente heterociclilcarbonilo saturado que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros y más preferentemente morfolinilcarbonilo. En el heterociclocarbonilo saturado que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros, preferentemente, el átomo de nitrógeno de la porción heterociclilo saturada que contiene nitrógeno se enlaza a la porción carbonilo.

En el caso en el que el compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención tiene uno o más de centros asimétricos, doble enlace carbono-carbono, quiralidad axial y similares, pueden existir isómeros ópticos (incluyendo enantiómeros y diastereómeros), isómeros geométricos, tautómeros e isómeros rotacionales, y estos isómeros y mezclas de los mismos se describen mediante una fórmula individual, tal como, la fórmula general (I). La presente invención abarca cada uno de estos isómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción (incluyendo racematos).

El compuesto representado por la fórmula general (I) en la presente invención abarca un compuesto representado por la fórmula general (I-1), (I-2), (I-3) o (I-4) o mezclas de los mismos (incluyendo racematos y mezclas de diastereómeros) y es preferentemente un compuesto representado por la fórmula general (I-1) o (I-2) o mezclas de los mismos (incluyendo racematos) y más preferentemente un compuesto representado por la fórmula general (I-1).

El compuesto representado por la fórmula general (I-1) puede contener una determinada cantidad de un compuesto representado por la fórmula general (I-2), (I-3) o (1-4). El "compuesto representado por la fórmula general (I-1)" en la presente invención abarca "un compuesto representado por la fórmula general (I-1) que contiene una determinada cantidad de un compuesto representado por la fórmula general (I-2), (I-3) o (1-4)" y preferentemente abarca "un compuesto representado por la fórmula general (I-1) que contiene una determinada cantidad de un compuesto representado por la fórmula general (I-1) que contiene una determinada cantidad de un compuesto representado por la fórmula general (I-1) que contiene una determinada cantidad de un compuesto representado por la fórmula general (I-1) que contiene una determinada cantidad de un compuesto representado por la fórmula general (I-4)". En cada caso, el porcentaje del contenido del compuesto representado por la fórmula general (1-2), (I-3) o (I-4) en el compuesto representado por la fórmula general (I-1) puede ser por ejemplo, 5 % o menos, preferentemente 3 % o menos, más preferentemente 1 % o menos, de manera adicional preferentemente 0,5 % o menos, de manera adicional más preferentemente 0,3 % o menos, particularmente preferentemente 0,1 % o menos y más preferentemente 0,05 % o menos. El porcentaje del contenido descrito anteriormente representado por las fórmulas generales (1-2), (I-3) o (I-4) puede calcularse, por ejemplo, usando la relación de área de pico en la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o la relación de peso, y preferentemente la relación de área de pico en HPLC.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede formar una sal de adición de ácido y la sal de adición de ácido del mismo puede ser, por ejemplo, una sal del ácido clorhídrico, una sal del ácido bromhídrico, una sal del ácido sulfúrico, una sal del ácido nítrico, una sal del ácido fosfórico, una sal del ácido acético, una sal del ácido oxálico, una sal del ácido malónico, una sal del ácido fumárico, una sal del ácido maleico, una sal del ácido fitálico, una sal del ácido trifluoroacético, una sal del ácido metanosulfónico, una sal del ácido bencenosulfónico, una sal del ácido p-toluenosulfónico, una sal del ácido 2,4-dimetil bencenosulfónico, una sal del ácido 2,4,6-trimetil bencenosulfónico, una sal del ácido 4-etil bencenosulfónico o una sal del ácido naftalenosulfónico. La sal de adición del ácido del mismo está abarcada en la sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención. El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede formar una

sal de adición de ácido en cualquier proporción y cada uno de ellos (por ejemplo, un monohidrocloruro, un dihidrocloruro o similares) o una mezcla de los mismos se abarca en la presente invención.

En el caso en el que el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención tenga un grupo ácido, puede formar una sal de adición de base y la sal de adición de base del mismo puede ser, por ejemplo, una sal metálica, una sal de amina inorgánica, una sal de amina orgánica o una sal de aminoácido. La sal metálica puede ser, por ejemplo, una sal de metal alcalino, tal como, sal sódica, una sal potásica y una sal de litio; una sal de metal alcalinotérreo, tal como, sal de calcio y una sal de magnesio; una sal de aluminio; una sal de hierro; una sal de cinc; una sal de cobre; una sal de níquel; o una sal de cobalto. La sal de amina inorgánica puede ser, por ejemplo, una sal morfolina, una sal glucosamina, una sal etilendiamina, una sal guanidina, una sal dietilamina, una sal trietilamina, una sal diciclohexilamina, una sal dietanolamina, una sal piperazina o una sal tetrametilamonio. La sal de aminoácido puede ser, por ejemplo, una sal glicina, una sal lisina, una sal arginina, una sal ornitina, una sal de ácido glutámico o una sal de ácido aspártico. La sal de adición de base de los mismos está abarcada en la sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención.

La sal de adición de ácido o la sal de adición de base del compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención pueden prepararse por el procedimiento descrito a continuación, por ejemplo:

- (i) disolviendo el compuesto representado por la fórmula general (I) de la invención en un disolvente (por ejemplo, diclorometano, acetona, acetato de etilo o similares);
- (ii) adición de un ácido o una base a la solución de reacción y agitando la mezcla de reacción;

5

10

25

50

55

20 (iii) realizar calentamiento y enfriamiento de la mezcla de reacción, destilación del disolvente, adición de un disolvente pobre o la adición del cristal de siembra de un compuesto de sal deseado si fuese necesario; y (iv) obtención del sólido precipitado por filtración.

En el caso en el que el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención tiene un grupo que puede formar un grupo éster, tal como, un grupo hidroxi o carboxi, el compuesto puede convertirse en un éster farmacológicamente aceptable y este éster farmacológicamente aceptable se abarca en la presente invención. El éster farmacológicamente aceptable del compuesto representado por la fórmula general (I) puede ser un profármaco del compuesto representado por la fórmula general (I) y descomponerse en un procedimiento metabólico (por ejemplo, hidrólisis) cuando se administra a un cuerpo de un animal de sangre caliente vivo para producir el compuesto representado por la fórmula general (I).

El grupo que puede formar un grupo éster con un grupo hidroxi puede ser, por ejemplo, acilo alifático [por ejemplo, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)carbonilo], acilo aromático o alcoxicarbonilo [por ejemplo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo]. El grupo que puede formar un grupo éster con un grupo carboxi puede ser, por ejemplo, alquilo alifático [por ejemplo, un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>], alquilcarboniloxialquilo [por ejemplo, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carboniloxi-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)], cicloalquilcarboniloxialquilo [por ejemplo, (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)carboniloxi-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)], alcoxicarboniloxialquilo [por ejemplo, (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carboniloxi-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)] o cicloalquiloxicarboniloxialquilo [por ejemplo, (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)oxicarboniloxi-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)].

El compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede formar un hidrato o un solvato. Cada de estos o una mezcla de los mismos se abarca en la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede formar un compuesto isotópico en el que uno o más átomos que constituyen el compuesto están sustituidos con un átomo isotópico en una proporción no natural. El átomo isotópico puede ser radioactivo o no radioactivo, por ejemplo, deuterio (<sup>2</sup>H; D), tritio (<sup>3</sup>H; T), carbono-14 (<sup>14</sup>C), yodo-125 (<sup>155</sup>I) y similares. El compuesto isotópico radioactivo o no radioactivo puede usarse como un medicamento para el tratamiento o profilasis de una enfermedad, un reactivo para la investigación (por ejemplo, un reactivo para ensayo), un diagnóstico médico (por ejemplo, un diagnóstico médico por imagen) y similares. La presente invención abarca un compuesto isotópico radioactivo o no radioactivo.

"Dislipidemia" en la presente invención engloba la hiperlipidemia. "Arterioesclerosis" engloba (i) la arterioesclerosis debida a factores tales como el tabaco y la genética (incluyendo múltiples factores); y (ii) la arterioesclerosis debida a una enfermedad que puede causar arterioesclerosis, tal como, la dislipidemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la hipercolesterolemia de las LDL, una enfermedad relacionada con los lípidos, una enfermedad inflamatoria, la diabetes, la obesidad o la hipertensión, y engloba, por ejemplo, la ateroesclerosis, la arteriolesclerosis, la arteriolesclerosis obliterante y la ateroesclerosis ateromatosa. "Cardiopatía arterioesclerótica" representa una enfermedad cardiovascular que se desarrolla debido a la arterioesclerosis como una de las causas. "Cardiopatía coronaria" representa una enfermedad cardiovascular que se desarrolla debido a la arterioesclerosis u otras enfermedades como una de las causas y engloba, por ejemplo, la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, la angina de pecho, la isquemia cardíaca, el trastorno cardiovascular o la reestenosis relacionada con angioplastia. "Enfermedad cerebrovascular" engloba, por ejemplo, la apoplejía o el infarto cerebral. "Enfermedad vascular periférica" engloba, por ejemplo, complicaciones vasculares diabéticas:

### ES 2 543 176 T3

El compuesto representado por la fórmula (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención, se puede aplicar, sin limitación, al tratamiento o la profilaxis de (i) una enfermedad causada por una disminución de la concentración en sangre del colesterol de las HDL, (ii) una enfermedad causada por un aumento de la concentración en sangre del colesterol de las LDL, y (iii) una enfermedad que se puede tratar o prevenir mediante la inhibición de la actividad de la CETP, además de las enfermedades específicas tal y como se ha descrito anteriormente o se describirá más adelante.

5

10

15

20

35

En el caso en el que el compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de la presente invención se use como medicamento, el compuesto puede formar una composición farmacéutica en combinación con otros medicamentos dependiendo del fin. La composición farmacéutica puede ser (i) una combinación de una formulación que contiene el compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de la presente invención como principio activo y una formulación que contiene otros medicamentos como principio activo; o (ii) una formulación única (fármaco de combinación) que contiene tanto el compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de la presente invención como otros medicamentos como principio activo, y preferentemente el fármaco de combinación.

La composición farmacéutica se puede administrar simultáneamente o por separado a un intervalo. En el caso en el que la composición farmacéutica se administra por separado a un intervalo, la forma de dosificación no está particularmente limitada siempre que sea una forma de dosificación en la que la composición farmacéutica se pueda administrar por separado en un tiempo diferente. El tiempo desde la administración de un principio activo hasta la administración de otro principio activo no está particularmente limitado y el otro principio activo se administra preferentemente dentro del tiempo en el que la acción del principio activo previamente administrado perdura.

El otro medicamento que se puede usar en combinación con el compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de la presente invención no está particularmente limitado siempre que tenga efectos dependiendo del fin del mismo.

La nomenclatura del compuesto representado por la fórmula general (I), (I-1), (I-2), (1-3) o (I-4) (incluyendo los compuestos de los Ejemplos) en la presente invención y los intermedios para sintetizarlos (incluyendo los intermedios de los Ejemplos o los compuestos de los Ejemplos de Referencia) se puede realizar de acuerdo con la nomenclatura que se unifica con la estructura tetrahidroquinolina como andamio central o la nomenclatura de la IUPAC. Si bien los nombres de los compuestos de acuerdo con las dos nomenclaturas anteriores pueden ser diferentes, cada nombre de compuesto representa correctamente un compuesto especificado por una fórmula estructural química descrita.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención [en lo sucesivo en el presente documento, también denominado el compuesto (I); lo mismo para otras fórmulas] puede prepararse de acuerdo con el Procedimiento A (Procedimientos A-1, A-2, A-3 y A-4), el Procedimiento B (Procedimientos B-1 y B-2), el Procedimiento C, el Procedimiento D, el Procedimiento E o el Procedimiento F descrito a continuación.

# Procedimiento A-1

# Procedimiento A-2

(15)

# Procedimiento A-4

# Procedimiento B-1

# Procedimiento B-2

### Procedimiento C

# Procedimiento D

### Procedimiento E

# Procedimiento F

$$F_3$$
C  $F_3$ C

En las fórmulas estructurales de los compuestos en Procedimientos A a F descritos anteriormente, R1 representa los mismos significados que los de la fórmula general (I); Ra representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo hidoxi (alquilo  $C_1-C_6$ ), un grupo (alcoxi  $C_1-C_6$ )-(alquilo  $C_1-C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1-C_6$ )sulfonil-(alquilo  $C_1-C_6$ ), un grupo carboxi(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo halógeno(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); el grupo representado por la fórmula RªO-representa un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo hidroxi(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonil-(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo carboxi(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un grupo halógeno(alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), que se definen en R<sup>1</sup>; R<sup>b</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; el grupo representado por la fórmula R<sup>b</sup>OCH<sub>2</sub>-representa un grupo (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)metilo, que se abarca en el grupo (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) que se define en R<sup>1</sup>; R<sup>c</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, R<sup>d</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, que se definen en R<sup>1</sup>; R<sup>e</sup> representa un grupo (alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo (alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, un grupo di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, un grupo heterocililcarbonilo saturado de 5 o 6 miembros o un grupo heterocililcarbonilo saturado de 5 o 6 miembros sustituido, que se definen en R1; Rf representa un grupo (alquilo C1-C6)aminometilo, un grupo  $\label{eq:continuous} \mbox{hidroxi(alquilo $C_1$-$C_6)aminometilo, un grupo [N-(alquilo $C_1$-$C_6)-N-hidroxi(alquilo $C_1$-$C_6)amino]metilo, un grupo (alquilo $C_1$-$C_6)-N-hidroxi(alquilo $C_1$-$C_6)-N$  $C_1$ - $C_6$ )sulfonilaminometilo o un grupo [N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )sulfonilamino]metilo, en el que cada grupo en el Rf descrito anteriormente, se abarca en un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ ) amino-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo hidroxi(alquilo  $C_1-C_6$ )amino-(alquilo  $C_1-C_6$ ), un grupo [N-(alquilo  $C_1-C_6$ )-N-hidroxi(alquilo  $C_1-C_6$ )amino]-(alquilo  $C_1-C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ )sulfonilamino-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ) o un grupo [N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )sulfonilamino]-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), respectivamente, que se definen en  $R^1$ ;  $X^a$  representa un grupo cloro, un grupo bromo, un grupo yodo, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi o un grupo p-toluenosulfoniloxi; X<sup>b</sup> representa un grupo cloro, un grupo bromo o un grupo yodo; Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo; y PMB representa un grupo pmetoxibencilo.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

El ácido usado en la reacción de cada etapa de los Procedimientos A a F descritos a continuación, particularmente no se limita siempre que no inhiba la reacción y se selecciona entre el grupo de ácidos descritos a continuación. El grupo de ácidos que consiste en ácidos orgánicos, tales como, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético o ácido pentafluoropropiónico; ácidos organosulfónicos, tales como, ácido p-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico o ácido trifluorometanosulfónico; y ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yohídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido nítrico.

La base usada en la reacción de cada etapa de los Procedimientos A a F descritos a continuación, particularmente no se limita siempre que no inhiba la reacción y se selecciona entre el grupo de bases descritas a continuación. El grupo de bases que consiste en carbonatos de metal alcalino, tales como, carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio; hidrogenocarbonato de metal alcalino, tal como, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico o hidrogenocarbonato potásico; hidróxidos de metal alcalino, tales como, hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico; hidróxidos de metal alcalinotérreo, tales como, hidróxido de calcio o hidróxido de bario; hidruros de metal alcalino, tales como, hidruro de litio, hidruro sódico o hidruro potásico; amidas de metal alcalino, tales como, amida de litio, amida sódica o amida potásica; alcóxidos de metal alcalino, tales como, metóxido de litio, metóxido sódico, etóxido sódico, terc-butóxido sódico o terc-butóxido potásico; alquilamidas de litio, tales como, diisopropilamida de litio; sililamidas de metal alcalino, tales como, amida de bistrimetilsilillitio o amida de bistrimetilsililsódica; alquillitios, tales como, n-butillitio, sec-butillitio o terc-butillitio; y aminas orgánicas, tales como, piridina. picolina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina dimetilamino)piridina, 4-pirrolidinopiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, 1,5-diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,4diazabiciclo[2,2,2]octano (DABCO) o 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

El disolvente usado en la reacción de cada etapa de los Procedimientos A a F descritos a continuación, particularmente no se limita siempre que no inhiba la reacción y disuelve parcialmente los materiales de partida sin procesar y por ejemplo, se selecciona entre el grupo de disolventes descritos a continuación. El grupo de disolventes que consiste en hidrocarburos alifáticos, tales como, hexano (por ejemplo, n-hexano), pentano (por ejemplo, n-pentano), heptano (por ejemplo, n-heptano), éter de petróleo o ciclohexano; hidrocarburos aromáticos, tales como, benceno, tolueno, xileno o etil benceno; hidrocarburos halogenados, tales como, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; éteres, tales como, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano o éter dimetílico de dietilenglicol; cetonas, tales como, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona o ciclohexanona; ésteres, tales como, macetato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo o acetato de butilo; nitrilos, tales como, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo o isobutironitrilo; ácidos carboxílicos, tales como, ácido acético o ácido propiónico; alcoholes, tales como, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, 2-metil-2-propanol (terc-butanol) o 1,2-propanodiol; amidas, tales como, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetilimidazolona o hexametilfosforotriamida; sulfóxidos, tal como, dimetilsulfóxido; sulfonas, tal como, sulfolano; aqua; y una mezcla de los mismos.

En la reacción de cada etapa de los Procedimientos A a F descritos a continuación, la temperatura de reacción varía dependiendo del disolvente, materiales de partida sin procesar, reactivos o similares, y el tiempo de reacción varía dependiendo del disolvente, materiales de partida sin procesar, reactivos, temperatura de la reacción o similares.

60 En la reacción de cada etapa de los Procedimientos A a F descritos a continuación, el compuesto deseado de cada etapa puede aislarse de la mezcla de reacción después de la finalización de la reacción de acuerdo con un procedimiento que es bien conocido en el campo de la química orgánica. El compuesto deseado se obtiene, por

ejemplo, mediante (i) filtración de los materiales insolubles, tales como, un catalizador si fuese necesario, (ii) adición de agua y un disolvente que es inmiscible con agua (por ejemplo, diclorometano, éter dietílico, acetato de etilo o similar) a la mezcla de reacción y la extracción del compuesto deseado, (iii) lavando la fase orgánica con agua y secándola con un agente de secado, tal como, sulfato de magnesio anhidro, y (iv) destilación del disolvente. El compuesto deseado obtenido adicionalmente puede purificarse por un procedimiento que es bien conocido en el campo de la química orgánica (por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía en columna sobre gel de sílice o similar) si fuese necesario. Además, el compuesto deseado de cada procedimiento también puede usarse en la siguiente reacción como tal sin purificación.

En el caso en el que el compuesto en forma de un material de partida sin procesar en la reacción de cada etapa de los Procedimientos A a F descritos a continuación, tiene un grupo que inhibe las reacciones deseadas, tal como, un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo, introducción de un grupo protector para tales grupos y la retirada del grupo protector introducido puede realizarse adecuadamente si fuese necesario. Tal grupo protector, particularmente no se limita siempre que sea un grupo protector usado normalmente, y puede ser, por ejemplo, un grupo protector descrito en T. W. Greene, P. G. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc. y similares. La reacción de introducción de tal grupo protector y la reacción de retirada del grupo protector puede realizarse de acuerdo con un procedimiento que es bien conocido en el campo de la química orgánica (por ejemplo, un procedimiento como se describe en la bibliografía descrita anteriormente).

En la reacción de cada etapa de los Procedimientos A a F descritos a continuación (Etapas A-5 a A-14 en el Procedimiento A), el aislamiento de un diastereómero individual (un racemato) a partir de una mezcla de dos clases de diastereómeros (una mezcla de cuatro clases de enantiómeros) puede realizarse por cromatografía en columna, un procedimiento de cristalización o similar y el aislamiento de un enantiómero individual a partir de un diastereómero individual (un racemato) puede realizarse por cromatografía en columna ópticamente activa, un procedimiento de cristalización fraccionada usando un compuesto ópticamente activo (por ejemplo, un compuesto de ácido carboxílico ópticamente activo o un compuesto de amina ópticamente activo) o similar. El aislamiento de un enantiómero individual a partir de una mezcla de dos clases de diastereómeros (una mezcla de cuatro clases de enantiómeros) puede realizarse por cromatografía en columna ópticamente activa en cualquier etapa.

En los ejemplos mostrados en los Procedimientos A a F descritos a continuación, el aislamiento de un diastereómero individual (un racemato) a partir de una mezcla de dos clases de diastereómeros se realiza en la Etapa A-7 y el aislamiento de un enantiómero individual a partir de un diastereómero individual (un racemato) se realiza en la Etapa A-10. Los compuestos (10), (11) y (12) son los diastereómeros individuales (racematos) descritos en los Ejemplos de Referencia 7, 8 y 9, respectivamente y el compuesto (13) es el enantiómero individual descrito en el Ejemplo de Referencia 10. Los compuestos (14), (15), (17), (18), (20), (22), (24), (25), (26), (la), (lb), (lc), (ld), (le), (lf) y (l) que se preparan a partir del compuesto (13) son enantiómeros individuales.

El aislamiento de un diastereómero individual (un racemato) y el aislamiento de un enantiómero individual no están limitados a los ejemplos descritos anteriormente y pueden realizarse en cualquier procedimiento (el mismo o diferente procedimiento) de los Procedimientos A a F, respectivamente. Por ejemplo, en el caso en el que el aislamiento de un diastereómero individual (un racemato) no se realice en la Etapa A-7, Etapas A-8 a A-9, Etapas A-11 a A-14, Etapas B-1 a B-4, Etapas C-1 a C-2, Etapas D-1 a D-2, Etapas E-1 a E-3 o Etapas F-1, pueden realizarse respectivamente usando una mezcla de dos clases de diastereómeros como un material de partida. En el caso en el que el aislamiento de un diastereómero individual (un racemato) se realiza en una cualquiera de las etapas descritas anteriormente, las siguientes etapas son las que pueden realizarse respectivamente usando el diastereómero individual (un racemato) como material de partida. En el caso en el que el aislamiento de un a enantiómero individual se realiza adicionalmente en una cualquier de las etapas descritas anteriormente, los siguientes procedimientos pueden realizarse respectivamente usando el enantiómero individual como material de partida y el compuesto (I) [preferentemente el compuesto (I-1)] se obtiene como enantiómero individual. En el caso en el que se realiza solo el aislamiento de un diastereómero individual (un racemato) en una cualquiera de las etapas descritas anteriormente, el compuesto (I) se obtiene como diastereómero individual (un racemato) y el compuesto (I) [preferentemente, el compuesto (I-1)] se obtiene como enantiómero individual realizando el aislamiento adicional de un enantiómero individual. En el caso en el que el aislamiento de un diastereómero individual (un racemato) y el aislamiento de un enantiómero individual no se realicen en una cualquiera de las etapas descritas anteriormente, el compuesto (I) se obtiene como una mezcla de dos clases de diastereómeros y el compuesto (I) [preferentemente, el compuesto (I-1)] se obtiene como un enantiómero individual realizando el aislamiento de un diastereómero individual (un racemato) y el aislamiento de un enantiómero individual.

En lo sucesivo en el presente documento, se describe la reacción de cada etapa de los Procedimientos A a F.

55 (Procedimiento A)

5

20

25

30

35

40

45

50

El Procedimiento A es un procedimiento para preparar los compuestos (la) y (lb) que están abarcados en el compuesto (l).

(Etapa A-1)

La Etapa A-1 es una etapa de preparación del compuesto (2) mediante la reducción del compuesto (1). El compuesto (1) se conoce.

El reactivo de reducción usado no está limitado siempre que pueda usarse en la reacción de reducción de un grupo 5 alcoxicarbonilo a un grupo formilo y es preferentemente hidruro de diisobutil aluminio.

El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo aromático y más preferentemente tolueno.

La temperatura de reacción es preferentemente de-100 °C a 0 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 12 horas.

(Etapa A-2)

La Etapa A-2 es una etapa de preparación del compuesto (4) haciendo reaccionar el compuesto (3) con acetonitrilo en presencia de una base. El compuesto (3) se conoce.

Un grupo protector que es bien conocido en el campo de la química orgánica puede usarse como el grupo protector del grupo amino en el compuesto (3) en lugar del grupo *terc*-butoxicarbonilo (por ejemplo, T. W. Greene, P. G. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc.).

15 La base usada es preferentemente una alquillitio de amida y más preferentemente diisopropilamida de litio.

El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo alifático, hidrocarburo aromático, éter o una mezcla de los mismos, y más preferentemente n-heptano, etilbenceno, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción es preferentemente de-78 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 48 horas.

20 (Etapa A-3)

La Etapa A-3 es una etapa de preparación del compuesto (6) haciendo reaccionar los compuestos (2) y (4) y después, haciendo reaccionar el compuesto (5). El compuesto (5) se conoce. Una cantidad en exceso del compuesto (5) puede usarse en la Etapa A-3.

El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo aromático, y más preferentemente tolueno.

25 La temperatura de reacción es preferentemente de 50 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 48 horas.

(Etapa A-4)

La Etapa A-4 es una etapa de preparación el compuesto (7) oxidando el compuesto (6).

El reactivo de oxidación usado no se limita siempre que pueda usarse en la reacción de oxidación de un grupo 30 dihidropiridilo a un grupo piridilo, y es preferentemente 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ).

El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo halogenado, y más preferentemente diclorometano.

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 12 horas.

(Etapa A-5)

La Etapa A-5 es una etapa de preparación del compuesto (8) reduciendo el compuesto (7).

El reactivo de reducción usado no se limita siempre que se pueda usarse en la reacción de reducción de un grupo ciano a un grupo formilo y es preferentemente hidruro de diisobutil aluminio.

El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo aromático, y más preferentemente tolueno.

La temperatura de reacción es preferentemente de-100 °C a 0 °C.

40 El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 12 horas.

#### (Etapa A-6)

La Etapa A-6 es una etapa de preparación del compuesto (9) haciendo reaccionar el compuesto (8) con bromuro de p-metoxibencilo en presencia de una base.

La base usada no se limita siempre que pueda usarse en la reacción de alquilación de un grupo hidroxi y es preferentemente un hidruro de metal alcalino, y más preferente hidruro sódico.

El disolvente usado es preferentemente una amida, y más preferentemente N,N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción es preferentemente de-50 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 12 horas.

En la Etapa A-6, un grupo protector que es bien conocido en el campo de la química orgánica puede usarse como el grupo protector del grupo hidroxi en lugar del grupo p-metoxibencilo (por ejemplo, T. W. Greene, P. G. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc.).

(Etapa A-7)

15

La Etapa A-7 es una etapa de preparación del compuesto (10) haciendo reaccionar el compuesto (9) con bomuro de 4-trifluorometilfenilo magnesio. El bromuro de 4-trifluorometilfenilo magnesio puede prepararse por un procedimiento que es bien conocido en el campo de la química orgánica a partir de bromuro de 4-trifluorometilfenilo y magnesio.

El disolvente usado es preferentemente un éter, y más preferentemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción es preferentemente de-20 °C a 50 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 12 horas.

En la Etapa A-7, el compuesto (10) tiene dos átomos de carbono asimétricos (los átomos de carbono a los que un 20 grupo hidroxi o un grupo p-metoxibenciloxi está enlazado) y puede obtenerse como una mezcla de estereoisómeros (una mezcla de cuatro clases de isómeros ópticos, concretamente, una mezcla de diastereómeros). La mezcla de diastereómeros obtenida en la Etapa A-7 puede aislarse en compuestos de diastereómero individual dependiendo de las propiedades de la mezcla. Este aislamiento puede realizarse por un procedimiento que es bien conocido en el campo de la química orgánica (por ejemplo, resolución cromatografía en columna o cristalización fraccionada de una 25 mezcla de diastereómeros). Cada uno de los compuestos de diastereómero aislado (una mezcla de enantiómeros) puede aislarse en compuestos de enantiómero individual dependiendo de las propiedades del compuesto. Este aislamiento puede realizarse por un procedimiento que es bien conocido en el campo de la química orgánica (por ejemplo, resolución óptica por cromatografía en columna o cristalización fraccionada con formación de una sal diastereómera). En la Etapa A-7, esta es la misma en el caso del compuesto que se obtiene usando un grupo 30 protector distinto del grupo p-metoxibenciloxi y el grupo terc-butoxicarbonilo como los dos grupos protectores en el compuesto (9). Este es el mismo en el caso del compuesto (11) que se obtiene en la Etapa A-8.

(Etapa A-8)

La Etapa A-8 es una etapa de preparación del compuesto (11) haciendo reaccionar el compuesto (10) con un reactivo de fluorinación.

El reactivo de fluorinación usado no se limita siempre que pueda usarse en la reacción de fluorinación de un grupo hidroxi y es preferentemente trifluoruro de bis(metoxietil)aminosulfuro [Deoxo-Fluor (nombre comercial)].

El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo halogenado, y más preferentemente diclorometano.

La temperatura de reacción es preferentemente de-100 °C a 0 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 24 horas.

40 (Etapa A-9)

La Etapa A-9 es una etapa de preparación del compuesto (12) haciendo reaccionar el compuesto (11) con bromuro de cinc.

El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo halogenado, y más preferentemente diclorometano.

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 50 °C.

45 El tiempo de reacción es preferentemente de 1 hora a 5 días.

La mezcla diastereómera obtenida en la Etapa A-9 puede aislarse en compuestos de diastereómero individual y el

compuesto (12) puede obtenerse como un compuesto de diastereómero individual.

La reacción de retirada del grupo *terc*-butoxicarbonilo en la Etapa A-9 también puede realizarse por un procedimiento que es bien conocido en el campo de la química orgánica (por ejemplo, T. W. Greene, P. G. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc.).

5 (Etapa A-10)

La Etapa A-10 es una etapa de obtención del compuesto (13) como un enantiómero individual sometiendo el compuesto (12) a resolución óptica por cromatografía en columna ópticamente activa.

La columna ópticamente activa y las condiciones de resolución usadas no se limitan siempre que puedan alcanzar la resolución óptica del compuesto (12) y son preferentemente los descritos en el Ejemplo de Referencia 10.

10 (Etapa A-11)

La Etapa A-11 es una etapa de preparación del compuesto (14) haciendo reaccionar el compuesto (13) con 5-bromo-2-cloropirimidina en presencia de una base.

La base usada es preferentemente una amina orgánica, y más preferentemente diisopropiletilamina o 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undeca-7-eno (DBU).

15 El disolvente usado es preferentemente un éter o amida, y más preferentemente 1,4-dioxano.

La temperatura de reacción es preferentemente de 20 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 12 horas.

(Etapa A-12)

25

30

40

La Etapa A-12 es una etapa de preparación del compuesto (15) haciendo reaccionar el compuesto (14) con morfolina en presencia de un catalizador de paladio, un reactivo fosforoso y una base.

El catalizador de paladio usado no se limita siempre que pueda usarse en la reacción de aminación en el anillo aromático, y puede ser, por ejemplo, un catalizador de paladio descrito en J. Tsuji, Palladium Reagents y Catalysis: New Perspectives for the 21 st Century, 2004, John Wiley & Sons, Inc y similares. El catalizador de paladio usado es preferentemente *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), cloruro de paladio (II), acetato de paladio (II) o diclorobis(trifenilfosfina) de paladio (II), y más preferentemente acetato de paladio (II).

El reactivo de fósforo usado no se limita siempre que pueda ser usado en la reacción de aminación en el anillo aromático y es preferentemente 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 5-(di-*terc*-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol, ciclohexil fosfina, 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno o 2-(difenilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, y más preferentemente 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo.

La base usada es preferentemente un alcóxido de metal alcali, y más preferentemente terc-butóxido sódico.

El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo aromático, alcohol o una mezcla de los mismos, y más preferentemente tolueno, 2-metil-2-propanol o una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción es preferentemente de 20 °C a 150 °C.

35 El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 12 horas.

En la Etapa A-12, la reacción de aminación puede realizarse usando, en lugar de morfolina, una amina cíclica saturada que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituida, distinta de morfolina. El catalizador de paladio usado en esta reacción de aminación es preferentemente tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) y se prefiere agitar en irradiación por microondas. Un compuesto en el que R¹ en el compuesto (I) es un grupo heterociclilo saturado que contenía nitrógeno de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido y el átomo de nitrógeno unido a la posición 5 de la pirimidina puede prepararse por la retirada del grupo p-metoxibencilo en el compuesto obtenido en la reacción descrita anteriormente de acuerdo con un procedimiento similar al de la Etapa B-4.

En la Etapa A-12, la reacción de acoplamiento carbono-carbono puede realizarse usando un compuesto representado por una fórmula R<sup>g</sup>B(OH)<sub>2</sub>, en la que R<sup>g</sup> representa un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un grupo cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido, un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros o un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros sustituido, que se definen en R<sup>1</sup>, o un éster del ácido borónico del mismo en lugar de morfolina. El catalizador de paladio usado en esta reacción de acoplamiento carbono-carbono es preferentemente acetato de paladio (II). Un compuesto en el que R<sup>1</sup> es R<sup>g</sup> en el compuesto (I) puede prepararse por la retirada del grupo p-metoxibencilo en el compuesto obtenido en la reacción descrita anteriormente de acuerdo con un procedimiento similar al de la Etapa B-4.

(Etapa A-13)

La Etapa A-13 es una etapa de preparación del compuesto (la) por tratamiento del compuesto (15) con un ácido.

Él ácido usado es preferentemente un ácido inorgánico, y más preferentemente ácido clorhídrico.

El disolvente usado es preferentemente un éter, alcohol o una mezcla de los mismos, y más preferentemente 1,4-5 dioxano, metanol o una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción es preferentemente de 20 °C a 150 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 6 horas.

(Etapa A-14)

La Etapa A-14 es una etapa de preparación del compuesto (lb) haciendo reaccionar el compuesto (la) con el compuesto (16) en presencia de una base.

La base usada es preferentemente un carbonato de metal alcalino, y más preferentemente carbonato de cesio.

El disolvente usado es preferentemente un éter o amida, y más preferentemente tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidona.

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 100 °C.

15 El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 50 horas.

(Procedimiento B)

El Procedimiento B es un procedimiento para preparar el compuesto (Ic) que está abarcado en el compuesto (I).

(Etapa B-1)

20

30

La Etapa B-1 es una etapa de preparación del compuesto (17) haciendo reaccionar el compuesto (13) con 2-cloro-5formil pirimidina en presencia de una base.

La base usada es preferentemente una amina orgánica, y más preferentemente 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

El disolvente usado es preferentemente una amida, y más preferentemente 1-metil-2-pirrolidona.

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 100 °C.

25 El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 12 horas.

(Etapa B-2)

La Etapa B-2 es una etapa de preparación del compuesto (18) por reducción del compuesto (17).

El reactivo de reducción usado no se limita siempre que pueda usarse en la reacción de reducción de un grupo formilo a un grupo hidroxi y es preferentemente un borohidruro de metal alcalino, tal como, borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico y borohidruro de litio, y más preferentemente borohidruro sódico.

El disolvente usado es preferentemente un éter, alcohol o una mezcla de los mismos, y más preferentemente tetrahidrofurano, etanol o una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción es preferentemente de-20 °C a 50 °C.

35 El tiempo de reacción es preferentemente de 10 minutos a 6 horas.

(Etapa B-3)

La Etapa B-3 es una etapa de preparación del compuesto (20) haciendo reaccionar el compuesto (18) con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base seguido del compuesto (19). El compuesto (19) se conoce.

La base usada es preferentemente una amina orgánica, y más preferentemente diisopropiletilamina.

40 El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo halogenado, y más preferentemente diclorometano.

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 10 minutos a 6 horas.

(Etapa B-4)

La Etapa B-4 es una etapa de preparación del compuesto (Ic) por la retirada del grupo p-metoxibencilo en el compuesto (20) en presencia de anisol y un ácido.

5 El ácido usado es preferentemente un ácido orgánico, y más preferentemente ácido trifluoroacético.

El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo halogenado, y más preferentemente diclorometano.

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 100 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 48 horas.

La reacción de retirada del grupo p-metoxibencilo en la Etapa B-4 también puede realizarse por un procedimiento que es bien conocido en el campo de la química orgánica (por ejemplo, T. W. Greene, P. G. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc.).

(Procedimiento C)

El Procedimiento C es un procedimiento para preparar el compuesto (I).

(Etapa C-1)

La Etapa C-1 es una etapa de preparación del compuesto (22) haciendo reaccionar el compuesto (13) con el compuesto (21) en presencia de una base. El compuesto (21) se conoce, puede prepararse fácilmente a partir de un compuesto conocido o puede prepararse de acuerdo con los Ejemplos de Referencia. La Etapa C-1 también puede realizarse usando un catalizador de paladio, un reactivo de fósforo y una base, similares a las de la Etapa A-12.

La base usada es preferentemente una amina orgánica, y más preferentemente diisopropiletilamina, 1,8-20 diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o una mezcla de los mismos.

El disolvente usado es preferentemente un éter, alcohol o amida, y más preferentemente 1,4-dioxano, 2-propanol, 2-metil-2-propanol, N,N-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidona.

La temperatura de reacción es preferentemente de 20 a 160 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 12 horas.

25 La Etapa C-1 puede realizarse e irradiación por microondas.

(Etapa C-2)

La Etapa C-2 es una etapa de preparación del compuesto (I) por retirada del grupo p-metoxibencilo en el compuesto (22) en presencia de anisol y un ácido.

La Etapa C-2 puede realizarse de acuerdo con un procedimiento similar al de la Etapa B-4.

30 (Procedimiento D)

El Procedimiento D es un procedimiento para preparar el compuesto (Id) que está abarcado en el compuesto (I).

(Etapa D-1)

La Etapa D-1 es una etapa de preparación del compuesto (24) haciendo reaccionar el compuesto (17) con el compuesto (23). El compuesto (23) se conoce o puede prepararse fácilmente a partir de un compuesto conocido.

35 El disolvente usado es preferentemente un éter, y más preferentemente tetrahidrofurano.

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 10 minutos a 6 horas.

(Etapa D-2)

La Etapa D-2 que consiste en

40 (Etapa D-2A) Etapa de retirada del grupo p-metoxibencilo en el compuesto (24) en presencia de un ácido; y

(Etapa D-2B) Etapa de preparación del compuesto (Id) sometiendo el compuesto obtenido en la Etapa D-2A a una

reacción de deshidratación o reacción de reducción.

La reacción de retirada del grupo p-metoxibencilo y la reacción de deshidratación pueden transcurrir simultáneamente. El ácido usado en la reacción es preferentemente un ácido inorgánico o ácido orgánico, y más preferentemente ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético.

5 El disolvente usado es preferentemente un hidrocarburo halogenado o éter, y más preferentemente diclorometano o 1,4-dioxano.

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 110 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 48 horas.

El reactivo de reducción usado en la reacción de reducción no se limita siempre que pueda usarse en la reacción de 10 reducción de un grupo hidroxilo y es preferentemente trietilsilano.

La reacción de retirada del grupo p-metoxibencilo en la Etapa D-2 también puede realizarse por un procedimiento que es bien conocido en el campo de la química orgánica (por ejemplo, T. W. Greene, P. G. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc.).

(Procedimiento E)

15 El Procedimiento E es un procedimiento para preparar el compuesto (le) que está abarcado en el compuesto (l).

(Etapa E-1)

20

La Etapa E-1 es una etapa de preparación del compuesto (25) oxidando el compuesto (17).

El reactivo de oxidación usado no se limita siempre que pueda usarse en la reacción de oxidación de un grupo formilo a un grupo carboxilo y es preferentemente permanganato potásico, clorito sódico, hipoclorito sódico, peróxido de hidrógeno, ácido crómico, ácido meta-cloroperbenzoico, nitrato de plata o dicromato de piridinio, y más preferentemente clorito sódico. En el caso en el que el clorito sódico se usa como el reactivo de oxidación, se usan preferentemente 2-metil-2-buteno y dihidrogenofosfato sódico en combinación.

El disolvente usado es preferentemente un éter, alcohol, agua o una mezcla de los mismos, y más preferentemente tetrahidrofurano, *terc*-butanol, agua o una mezcla de los mismos.

25 La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 70 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 6 horas.

(Etapa E-2)

La Etapa E-2 es una etapa de preparación del compuesto (26) haciendo reaccionar el compuesto (25) con un alcohol compuesto o una amina compuesto en presencia de un reactivo de condensación.

30 El reactivo de condensación usado no se limita siempre que pueda usarse en la reacción de condensación de un grupo carboxi y un grupo hidroxi o un grupo amino y es preferentemente 1,1'-carbonildiimidazol, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o una combinación de los mismos con 1-hidroxibenzotriazol.

Una base puede usarse junto con el reactivo de condensación descrito anteriormente. La base usada es preferentemente una amina orgánica, y más preferentemente trietilamina.

El disolvente usado es preferentemente un éter, nitrilo, amida o una mezcla de los mismos, y más preferentemente tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetil actinida o una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 120 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 6 horas.

(Etapa E-3)

40 La Etapa E-3 es una etapa de preparación del compuesto (le) por la retirada del grupo p-metoxibencilo en el compuesto (26) en presencia de anisol y un ácido.

La Etapa E-3 puede realizarse de acuerdo con un procedimiento similar al de la Etapa B-4.

(Procedimiento F)

El Procedimiento F es un procedimiento para preparar el compuesto (If) que está abarcado en el compuesto (I).

(Etapa F-1)

Etapa F-1 que consiste en

(Etapa F-1A) Etapa de retirada del grupo p-metoxibencilo en el compuesto (17) en presencia de anisol y un ácido; y (Etapa F-1B) Etapa de preparación del compuesto (If) haciendo reaccionar el compuesto obtenido en la Etapa F-1A con un compuesto de amina en presencia de un reactivo de reducción.

(Etapa F-1A)

5

20

30

40

45

La Etapa F-1A puede realizarse de acuerdo con un procedimiento similar al de la Etapa B-4.

(Etapa F-1B)

El reactivo de reducción usado no se limita siempre que pueda usarse en una reacción de aminación reductora de un grupo formilo y es preferentemente triacetoxiborohidruro sódico o borohidruro sódico.

El disolvente usado es preferentemente un éter, alcohol o una mezcla de los mismos, y más preferentemente tetrahidrofurano, metanol o una mezcla de los mismos.

La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 60 °C.

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 14 horas.

Un compuesto en el que  $R^1$  es un grupo [N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )sulfonilamino]metilo en el compuesto (I) puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto obtenido en la Etapa F-1B con cloruro de (alquilo  $C_1$ - $C_6$ )sulfonilo en presencia de una base.

Cuando el compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de la presente invención se usa como medicamento, se puede administrar (i) en forma de un polvo a granel *per se*; (ii) por vía oral en forma de una formulación, tal como, un comprimido, una cápsula, gránulos, un polvo o un jarabe, que se prepara mediante mezclado con un excipiente, diluyente o similar farmacológicamente aceptable adecuado; o (iii) por vía parenteral en forma de una formulación, tal como, una inyección o un supositorio, que se prepara tal y como se ha descrito anteriormente. Preferentemente se administra por vía oral.

Estas formulaciones se preparan mediante procedimientos bien conocidos usando aditivos tales como un excipiente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un emulsionante, un estabilizante, un agente aromatizante, un diluvente o un disolvente para invección.

El excipiente puede ser, por ejemplo, un excipiente orgánico o un excipiente inorgánico. El excipiente orgánico puede ser, por ejemplo, un derivado de azúcar, tal como, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o sorbitol; un derivado de almidón, tal como, almidón de maíz; un derivado de celulosa, tal como, celulosa cristalina; goma arábiga; dextrano; pululano; o similares. El excipiente inorgánico puede ser, por ejemplo, un derivado de una sal del ácido silícico, tal como, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintetizado; una sal del ácido sulfúrico, tal como, sulfato cálcico; o similares.

El aglutinante puede ser, por ejemplo, los compuestos mostrados en los excipientes anteriormente descritos; gelatina; polivinilpirrolidona; polietilénglicol; o similares.

35 El disgregante puede ser, por ejemplo, los compuestos mostrados en los excipientes anteriormente descritos; un derivado de celulosa o de almidón químicamente modificado, tal como, croscarmelosa sódica o carboximetil almidón sódico; polivinilpirrolidona entrecruzada; o similares.

El lubricante puede ser, por ejemplo, talco; sílice coloidal; ceras, tal como, cera de abeja o esperma de ballena; glicol; D, L-leucina; una sal del ácido sulfúrico, tal como, sulfato sódico; los derivados de almidón de los excipientes anteriormente descritos; o similares.

El emulsionante puede ser, por ejemplo, una arcilla coloida,l tal como, bentonita o Begum; un tensioactivo aniónico, tal como, laurilsulfato sódico; un tensioactivo catiónico, tal como, cloruro de benzalconio; un tensioactivo no iónico, tal como, polioxietilén alquil éter; o similares.

El estabilizante puede ser, por ejemplo, un éster del ácido para-hidroxibenzoico, tal como, metil parabén; un alcohol, tal como, clorobutanol; cloruro de benzalconio; fenol; timerosal; o similares.

El agente aromatizante puede ser, por ejemplo, un edulcorante, un acidulante, un perfume o similares, que son usados habitualmente.

El diluyente puede ser, por ejemplo, agua, etanol, propilénglicol o similares.

El disolvente para inyección puede ser, por ejemplo, agua, etanol, glicerina o similares.

La cantidad de dosificación del compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que es un principio activo de la invención varía dependiendo de los síntomas, la edad y similares de un paciente. El compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, se puede administrar dependiendo de los síntomas, de 1 a 6 veces al día para un humano adulto, a 0,01 mg/kg (preferentemente 0,05 mg/kg) como límite inferior y a 500 mg/kg (preferentemente 50 mg/kg) como límite superior por una vez cuando se administra por vía oral, o a 0,001 mg/kg (preferentemente 0,005 mg/kg) como límite inferior y a 50 mg/kg (preferentemente 5 mg/kg) como límite superior por una vez cuando se administra por vía parenteral.

#### Efecto de la invención

5

10

15

20

25

30

El compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de la presente invención tiene excelentes propiedades en términos de actividad inhibidora de la CETP, aumento de la acción sobre la concentración del colesterol de las HDL, disminución de la acción sobre la concentración del colesterol de las LDL, rápido inicio del efecto farmacológico, efecto farmacológico prolongado, estabilidad física, solubilidad, capacidad de absorción oral, concentración en sangre, permeabilidad de la membrana celular, estabilidad metabólica, migración en tejidos, biodisponibilidad (BA), interacción fármaco-fármaco, toxicidad o similares, y es útil como medicamento para un animal de sangre caliente (particularmente, para un humano). El medicamento descrito anteriormente es un medicamento para el tratamiento o la profilaxis, preferentemente, de la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la hipercolesterolemia de las LDL, la hipertrigliceridemia, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria (incluyendo la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, la angina de pecho, la isquemia cardíaca, el trastorno cardiovascular y la reestenosis relacionada con angioplastia), la enfermedad cerebrovascular (incluyendo la apoplejía y el infarto cerebral), la enfermedad vascular periférica (incluyendo complicaciones vasculares diabéticas) o la obesidad, más preferentemente la dislipidemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la hipercolesterolemia de las LDL, la arterioesclerosis. la cardiopatía arterioesclerótica o la cardiopatía coronaria, aún más preferentemente la dislipidemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la arterioesclerosis o la cardiopatía coronaria, e incluso más preferentemente la hipocolesterolemia de las HDL o la arterioesclerosis.

Modo para llevar a cabo la invención

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se explica adicionalmente con detalle en los Ejemplos, Ejemplos de Referencia, Ejemplos de Prueba y Ejemplos de Formulación. Sin embargo, el ámbito de la presente invención no se limita a eso. Aunque los enlaces entre un grupo fluoro o un grupo hidroxi y un átomo de carbono descritos a continuación pueden representarse por fórmulas estructurales planas, respectivamente en las fórmulas estructurales químicas en los Ejemplos y Ejemplos de Referencia descritos a continuación, cada compuesto representado por un nombre de compuesto que incluyen (+) o (-) es un enantiómero individual que se prepara usando el compuesto intermedio del Ejemplo de Referencia 10 que es un enantiómero individual.

35

40

Aunque los compuestos de los Ejemplos 2, 7, 12, 13, 30, 32, 33, 35, 38, 41, 44, 52, 56 y 58 no se representan por un nombre de compuesto que incluyen (+) o (-), cada uno de los compuestos es un enantiómero individual que se prepara usando el compuesto intermedio del Ejemplo de Referencia 10 que es un enantiómero individual. La fórmula estructural química en el paréntesis representa la fórmula estructural química de un intermedio de reacción en cada uno de los Ejemplos o Ejemplos de Referencia.

Las abreviaturas descritas a continuación se usan en los Ejemplos y Ejemplos de Referencia.

Boc: *terc*-butoxicarbonilo PMB: p-metoxibencilo TBS: *terc*-butildimetilsililo

#### **Eiemplos**

### 5 (Ejemplo 1)

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(pirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

A una solución de 1,28 g (1,70 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 15, en 8 ml de 1,4-dioxano, 4 ml de 6 N ácido clorhídrico se añadió, y la solución de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió n-heptano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 0,93 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 86 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{23}$ =-120 ° (C = 0,13, metanol). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  ppm: 8,22 (2H, d, J = 5 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 47 Hz), 6,39 (1H, t, J = 5 Hz), 5,13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,87-4,72 (1H, m), 4,57-4,43 (1H, m), 3,72-3,56 (1H, m), 2,91-2,55 (4H, m), 2,37-1,45 (15H, m), 1,13 (3H, s), 0,99 (3H, s), 0,71-0,55 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 632 [M<sup>+</sup>].

#### (Ejemplo 2)

25

2-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

A una solución de 1,0 g (1,5 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, en 5 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadieron 0,58 g (3,0 mmol) de 5-bromo-2-

cloropirimidina y 0,27 ml (1,8 mmol) de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. Una solución de acetato de etilo al 5 %/n-hexano se añadió al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 0,78 g de 2-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 64 %).

A una solución de 63 mg (0,076 mmol) de 2-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina obtenida anteriormente en 0,5 ml de 1,4-dioxano, se le añadieron 1 ml de metanol y 0,2 ml de ácido clorhídrico conc., y la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 7 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa de capa fina [n-hexano/acetato de etilo = 70/30 (V/V)] para proporcionar 46 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 85 %)

Espectro de RMN  $^{1}$ H (400 MHz, CDCI<sub>3</sub>)  $^{5}$  ppm: 8,21 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 45 Hz), 5,12 (1H, c, J = 6 Hz), 4,66-4,77 (1H, m), 4,38-4,49 (1H, m), 3,68-3,55 (1H, m), 2,85-2,60 (4H, m), 2,38-2,21 (2H, m), 2,19-2,04 (4H, m), 1,98-1,48 (9H, m), 1,15 (3H, s), 1,01 (3H, s), 0,68-0,58 (1H, m).

20 (Ejemplo 3)

5

10

15

25

30

35

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-me toxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

A 100 mg (0,15 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, se le añadieron 64 mg (0,44 mmol) de 2-cloro-5-metoxipirimidina y 1 ml de 1,4-dioxano, y la solución de reacción se agitó a 80 °C durante 26,6 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadieron 0,5 ml de ácido clorhídrico 6 N a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 50 °C durante 8 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo =4/1 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida. Se añadió n-hexano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 44 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 45 %).

Rotación óptica específica: [ $\alpha$ ]  $_D17$  =-85  $^{\circ}$  (C = 0,13, metanol). Espectro de RMN  $^1$ H (300 MHz, CDCI $_3$ )  $\delta$  ppm: 8,04 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 48 Hz), 5,12 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,72-4,61 (1H, m), 4,44-4,32 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,71-3,54 (1H, m), 2,91-2,57 (4H, m), 2,39-1,61 (15H, m), 1,15 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,70-0,56 (1H, m).

40 Espectro de masas (EI, m/z): 662 [M<sup>+</sup>].

# (Ejemplo 4)

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

A 4,30 g (5,13 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-{1-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 12, se le añadieron 14 ml de ácido clorhídrico conc., 36 ml de metanol y 40 ml de 1,4-dioxano, y la solución de reacción se agitó a 70 °C durante 1,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en 200 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la que se le habían añadido 14 ml de una solución acuosa 6 N de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 3/1-2/1 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 2,60 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 78 %).

Rotación óptica específica: [ $\alpha$ ]  $_D^{28}$  =-49 ° (C = 0,30, cloroformo). Espectro de RMN  $^1$ H (300 MHz,  $CD_2CI_2$ )  $\delta$  ppm: 7,92 (2H, s), 7,66 (2H, d, J = 8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 47 Hz), 5,80 (1H, s a), 5,12 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,68-4,53 (1H, m), 4,39-4,23 (1H, m), 3,74-3,55 (1H, m), 2,93-2,50 (4H, m), 2,37-1,42 (15H, m), 1,10 (3H, s), 0,97 (3H, s), 0,65-0,52 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 648 [M $^+$ ].

#### (Ejemplo 5)

 $(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-\{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil\}-7,7-dimetil-2-\{1-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il\}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol$ 

25

30

20

A una solución de 100 mg (0,120 mmol) de (-)-2-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 11, en 0,6 ml de tolueno, se le añadieron 21 mg (0,24 mmol) de morfolina, 14 mg (0,048 mmol) de (2-bifenil)di-*terc*-butil fosfina, 23 mg (0,24 mmol) de *terc*-butóxido sódico y 11 mg (0,012 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), y la solución de reacción se agitó a 60 °C durante 50 minutos mientras se irradiaban microondas usando un reactor de microondas (nombre del producto: Initiator,

fabricado por Biotage). Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 80/20-50/50 (V/V)] para proporcionar 89 mg de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-{1-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolina en forma de un sólido de color naranja (rendimiento: 88 %).

A una solución de 89 mg (0,11 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-{1-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolina obtenida anteriormente en 1,8 ml de 1,4-dioxano, se le añadieron 0,9 ml de una solución 4 N de hidrógeno cloruro-1,4-dioxano y la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 5 horas. Después de la finalización de la reacción, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se vertió en la solución de reacción en refrigeración con hielo y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 70/30-50/50 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida. Se añadió n-hexano al sólido obtenido y la materia insoluble se obtuvo por filtración para proporcionar 63 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 83 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{23}$  =-74 ° (C = 0,12, cloroformo). 20 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,04 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 46 Hz), 5,15-5,08 (1H, m), 4,73-4,63 (1H, m), 4,44-4,35 (1H, m), 3,84 (4H, t, J = 5 Hz), 3,67-3,56 (1H, m), 2,96 (4H, t, J = 5 Hz), 2,84-2,59 (4H, m), 2,36-1,50 (15H, m), 1,15 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,67-0,59 (1H, m). Espectro de masas (FAB, m/z): 717 [M¹].

(Ejemplo 6)

5

10

15

30

35

25 (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(piperidin-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-o l

Se realizaron reacciones similares a las de la primera etapa del Ejemplo 5 y Ejemplo 7 excepto porque se usó piperidina en lugar de morfolina, y a partir de 100 mg (0,120 mmol) de (-)-2-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 11, se obtuvieron 41 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (rendimiento: 48 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $^{5}$  ppm: 8,06 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 48 Hz), 5,16-5,08 (1H, m), 4,71-4,60 (1H, m), 4,43-4,33 (1H, m), 3,68-3,56 (1H, m), 2,92 (4H, t, J = 5 Hz), 2,84-2,60 (4H, m), 2,36-1,48 (21H, m), 1,15 (3H, s), 1,01 (3H, s), 0,67-0,59 (1H, m). Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{23}$  =-70  $^{\circ}$  (C = 0,12, cloroformo). Espectro de masas (FAB, m/z): 715 [M $^{+}$ ].

# (Ejemplo 7)

4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-(1-{5-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

A una solución de 98 mg (0,11 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-(1-{5-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-quinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 13, en 2 ml de etanol, se añadió 1 ml de una solución 4 N cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano y la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se vertió en la solución de reacción en refrigeración con hielo y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 90/10-60/40 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 69 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (rendimiento: 81 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $^{5}$  ppm: 8,05 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 53 Hz), 5,15-5,08 (1H, m), 4,72-4,62 (1H, m), 4,44-4,34 (1H, m), 4,16 (2H, c, J = 7 Hz), 3,67-3,56 (1H, m), 3,34-3,25 (2H, m), 2,83-2,59 (6H, m), 2,41-1,52 (20H, m), 1,26 (3H, t, J = 7 Hz), 1,14 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,66-0,60 (1H, m).

20 Espectro de masas (FAB, m/z): 787 [M<sup>+</sup>].

## (Ejemplo 8)

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las de la primera etapa del Ejemplo 5 y Ejemplo 7 excepto porque se usó 1-metil piperazina en lugar de morfolina, y a partir de 120 mg (0,144 mmol) de (-)-2-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 11, se obtuvieron

36 mg del compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (rendimiento: 34 %).

Rotación óptica específica: [ $\alpha$ ]  $_D^{23}$  =-61 ° (C = 0,13, cloroformo). Espectro de RMN  $^1$ H (500 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm: 8,06 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 47 Hz), 5,18-5,06 (1H, m), 4,73-4,60 (1H, m), 4,46-4,33 (1H, m), 3,67-3,55 (1H, m), 3,01 (4H, t, J = 4 Hz), 2,91-2,49 (4H, m), 2,57 (4H, t, J = 4 Hz), 2,41-1,51 (15H, m), 2,34 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,69-0,58 (1H, m). Espectro de masas (FAB, m/z): 730 [ $M^+$ ].

#### (Ejemplo 9)

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(tiomorfolin-4-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

10

15

20

5

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo de Referencia 13 y Ejemplo 7 excepto porque se usó tiomorfolina en lugar del éster etílico del ácido isonipecótico, y a partir de 120 mg (0,144 mmol) de (-)-2-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 11, se obtuvieron 61 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 58 %).

Rotación óptica específica: [ $\alpha$ ]  $_{D}^{23}$  =-64  $^{\circ}$  (C = 0,22, cloroformo). Espectro de RMN  $^{1}$ H (500 MHz, CDCI $_{3}$ )  $^{\circ}$  ppm: 8,03 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 52 Hz), 5,15-5,07 (1H, m), 4,74-4,64 (1H, m), 4,46-4,36 (1H, m), 3,67-3,57 (1H, m), 3,22 (4H, t, J = 5 Hz), 2,84-2,58 (8H, m), 2,36-1,52 (15H, m), 1,14 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,67-0,60 (1H, m). Espectro de masas (FAB, m/z): 733 [M $^{+}$ ].

#### (Ejemplo 10)

25

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo de Referencia 13 y Ejemplo 7 excepto porque se usó 1,1-dióxido de tiomorfolina en lugar del éster etílico del ácido isonipecótico, y a partir de 100 mg (0,120 mmol) de (-)-2-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxi-

bencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 11, se obtuvieron 54 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (rendimiento: 59 %).

Rotación óptica específica: [ $\alpha$ ]  $_D^{24}$  =-67  $^{\circ}$  (C = 0,22, cloroformo).

5 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <sup>5</sup> ppm: 8,08 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 44 Hz), 5,16-5,08 (1H, m), 4,76-4,66 (1H, m), 4,48-4,38 (1H, m), 3,68-3,57 (1H, m), 3,51 (4H, t, J = 5 Hz), 3,16 (4H, t, J = 5 Hz), 2,84-2,58 (4H, m), 2,36-1,52 (15H, m), 1,15 (3H, s), 1,01 (3H, s), 0,67-0,59 (1H, m). (Ejemplo 11)

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7.7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo de Referencia 13 y Ejemplo 7 excepto porque se usaron 4-hidroxipiperidina y 1,2-dimetoxietano en lugar del éster etílico del ácido isonipecótico y tolueno, y a partir de 150 mg (0,180 mmol) de (-)-2-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluoro metil)fenil] metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 11, se obtuvieron 55 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (rendimiento: 42 %).

Rotación óptica específica: [ $\alpha$ ]  $_D^{25}$  =-58 ° (C = 0,14, cloroformo). Espectro de RMN  $^1$ H (400 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm: 8,06 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 47 Hz), 5,16-5,07 (1H, m), 4,72-4,61 (1H, m), 4,44-4,34 (1H, m), 3,86-3,74 (1H, m), 3,69-3,56 (1H, m), 3,29-3,20 (2H, m), 2,86-2,58 (6H, m), 2,36-1,48 (20H, m), 1,15 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,68-0,58 (1H, m). Espectro de masas (FAB, m/z): 731 [ $M^+$ ].

(Ejemplo 12)

10

15

20

25

30

4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{-[5-(propan-2-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las de la primera etapa del Ejemplo 2 y Ejemplo 38 excepto porque se usó 2-cloro-5-(propan-2-il)pirimidina en lugar de 5-bromo-2-cloropirimidina, y a partir de 96 mg (0,14 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvieron 47 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 50 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (400 MHz, CDCI<sub>3</sub>)  $^{5}$ ppm: 8,14 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 45 Hz), 5,12 (1H, c, J = 6 Hz), 4,80-4,69 (1H, m), 4,52-4,41 (1H, m), 3,68-3,56 (1H, m), 2,84-2,58 (4H, m), 2,34-2,05 (6H, m), 1,97-1,48 (10H, m), 1,20 (6H, d, J = 7 Hz), 1,15 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,67-0,58 (1H, m).

(Ejemplo 13)

5 4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-etoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

A una solución de 50 mg (0,077 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo 4, en 1,0 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 75 mg (0,23 mmol) de carbonato de cesio y 12 µl (0,15 mmol) de yoduro de etilo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa de capa fina [n-hexano/acetato de etilo = 70/30 (V/V)] para proporcionar 45 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 85 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,03 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 47 Hz), 5,12 (1H, c, J = 6 Hz), 4,71-4,59 (1H, m), 4,43-4,32 (1H, m), 3,97 (2H, c, J = 7 Hz), 3,68-3,55 (1H, m), 2,85-2,58 (4H, m), 2,36-2,02 (6H, m), 2,00-1,56 (9H, m), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 1,15 (3H, s), 1,01 (3H, s), 0,67-0,58 (1H, m).

(Ejemplo 14)

10

15

20

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(propan-2-iloxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

- Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 13 excepto porque se usó yoduro de isopropilo en lugar de yoduro de etilo y se ajustó la temperatura de reacción a 50 °C, y a partir de 60 mg (90 µmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 4, se obtuvieron 54 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 90 %).
- 30 Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D 24 = -68 \text{ °} (C = 0,26, \text{ cloroformo}).$ Espectro de RMN  $^1$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,01 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 46 Hz), 5,12 (1H, c, J = 6 Hz), 4,73-4,61 (1H, m), 4,46-4,33 (1H, m), 4,25 (1H, heptuplete, J = 6 Hz), 3,70-3,56

(1H, m), 2,91-2,58 (4H, m), 2,36-2,04 (6H, m), 2,00-1,59 (9H, m), 1,29 (6H, d, J = 6 Hz), 1,15 (3H, s), 1,01 (3H, s), 0,70-0,57 (1H, m).

# (Ejemplo 15)

5 (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 13 excepto porque se usó (2-bromometoxi)(terc-butil)dimetilsilano en lugar de yoduro de etilo y se ajustó la temperatura de reacción a 50 °C, y a partir de 61 mg (94 µmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 4, se obtuvieron 68 mg de 2-{1-[5-(2-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.

A una solución de 68 mg (84 µmol) de 2-{1-[5-(2-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol obtenida anteriormente en 0,5 ml de tetrahidrofurano, se le añadieron 0,13 ml (0,13 mmol) de una solución 1 N de fluoruro de tetrabutil amonio/tetrahidrofurano y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa de capa fina [n-hexano/acetato de etilo = 50/50 (V/V)] para proporcionar 52 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 89 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{24}$  =-70 ° (C = 0,17, cloroformo). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,06 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 47 Hz), 5,12 (1H, c, J = 7 Hz), 4,72-4,63 (1H, m), 4,44-4,33 (1H, m), 4,02 (2H, t, J = 5 Hz), 3,92 (2H, s a), 3,68-3,56 (1H, m), 2,84-2,58 (4H, m), 2,39-1,54 (16H, m), 1,15 (3H, s), 1,01 (3H, s), 0,70-0,58 (1H, m).

#### (Ejemplo 16)

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-pentil pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

10

25

Se realizaron reacciones similares a las de la primera etapa del Ejemplo 2 y Ejemplo 38 excepto porque se usó 2-cloro-5-pentil pirimidina en lugar de 5-bromo-2-cloropirimidina, y a partir de 100 mg (0,148 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvieron 95 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 91 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{24}$  =-71 ° (C = 0,17, cloroformo). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,08 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 46 Hz), 5,12 (1H, c, J = 6 Hz), 4,82-4,68 (1H, m), 4,53-4,41 (1H, m), 3,68-3,55 (1H, m), 2,94-2,58 (4H, m), 2,45-1,48 (19H, m), 1,36-1,21 (4H, m), 1,14 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,88 (3H, t, J = 7 Hz), 0,70-0,57 (1H, m). Espectro de masas (ES, m/z): 703 [M<sup>+</sup>].

#### (Ejemplo 17)

5

10

(-)-2-[1-(5-cianopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las de la primera etapa del Ejemplo 2 y Ejemplo 38 excepto porque se usó 2-cloropirimidina-5-carbonitrilo, que se sintetizó por el procedimiento descrito en A. Takamizawa y col., Journal of Organic Chemistry, 1964, Vol. 29, pp. 1740-1742, en lugar de 5-bromo-2-cloropirimidina, y a partir de 78 mg (0,12 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvieron 60 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 79 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_{D^{24}}$  =-81 ° (C = 0,21, cloroformo). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,42 (2H, s), 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 47 Hz), 5,21-5,07 (1H, m), 4,95-4,82 (1H, m), 4,68-4,54 (1H, m), 3,71-3,55 (1H, m), 2,93-2,74 (3H, m), 2,63 (1H, d, J = 17 Hz), 2,38-1,59 (15H, m), 1,15 (3H, s), 1,01 (3H, s), 0,77-0,62 (1H, m). Espectro de masas (FAB, m/z): 658 [(M+1)<sup>+</sup>].

# (Ejemplo 18)

25

(-)-2-{1-[5-(Ciclohex-1-eno-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

A 78 mg (0,094 mmol) de 2-{1-[5-(Ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 18, se le añadieron 0,4 ml de ácido clorhídrico 6 N y 2 ml de 1,4-dioxano y la solución de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 95/5-80/20 (V/V)] y la fracción que contenía el compuesto deseado se concentró a presión reducida. Se añadió éter dietílico al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 45 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 67 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha] \ D^{25} = -110 \ ^{\circ} \ (C = 0,050, metanol)$ . Espectro de RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CD_2Cl_2$ )  $\delta$ : 8,27 (2H, s), 7,66 (2H, d, J = 8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 47 Hz), 5,99-5,93 (1H, m), 5,13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,84-4,70 (1H, m), 4,55-4,42 (1H, m), 3,72-3,56 (1H, m), 2,93-2,54 (4H, m), 2,38-1,55 (23H, m), 1,13 (3H, s), 0,99 (3H, s), 0,69-0,57 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 712 [M $^+$ ].

(Ejemplo 19)

5

10

15

20

25

30

(-)-2-[1-(5-Ciclopropilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

A una solución de 100 mg (0,12 mmol) de (-)-2-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 11, en 1,2 ml de tolueno, se le añadieron 31 mg (0,36 mmol) de ácido ciclopropilborónico, 0,1 ml de agua y 127 mg (0,60 mmol) de fosfato tripotásico y después se añadieron 38 μl (0,024 mmol) de una solución al 20 % de ciclohexilfosfina-tolueno y 3,0 mg (0,012 mmol) de acetato de paladio en una atmósfera de gas argón, y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 6,8 horas. Después de agitar con calentamiento, se añadieron 38 μl (0,024 mmol) de una solución al 20 % de ciclohexilfosfina-tolueno, 3,0 mg (0,012 mmol) de acetato de paladio y 10 mg (0,12 mmol) de ácido ciclopropilborónico y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 3,5 horas. Después de agitar con calentamiento, se añadieron 11 mg (0,024 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y 7,0 mg (0,012 mmol) de bis(dibencilidenacetona) paladio (0) y la solución de reacción se agitó adicionalmente a 100 °C durante 5,5 horas. Después de la finalización

de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 95/5-70/30 (V/V)] dos veces y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida.

A 25 mg del residuo obtenido, se le añadió 1 ml de 1,4-dioxano y 50 µl de 6 N ácido clorhídrico, y la solución de reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas, a temperatura ambiente durante 13 horas y adicionalmente a 60 °C durante 5 horas. Después de agitar con calentamiento, se añadieron a la misma 50 µl de ácido clorhídrico 6 N y la solución de reacción se agitó adicionalmente a 60 °C durante 3,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 95/5-70/30 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida. Se añadieron éter diisopropílico y n-hexano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 22 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 27 %).

Rotación óptica específica: [ $\alpha$ ]  $_D^{25}$  =-76  $^{\circ}$  (C = 0,045, metanol). Espectro de RMN  $^1$ H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$ : 8,04 (2H, s), 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 48 Hz), 5,13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,78-4,66 (1H, m), 4,48-4,38 (1H, m), 3,72-3,56 (1H, m), 2,89-2,55 (4H, m), 2,36-1,55 (16H, m), 1,13 (3H, s), 0,99 (3H, s), 0,89-0,83 (2H, m), 0,67-0,50 (3H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 672 [ $M^+$ ].

## (Ejemplo 20)

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-[5-(hidroximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

25

30

35

5

10

15

20

A una solución de 94 mg (0,12 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 16, en 0,6 ml de etanol, se le añadieron 5,0 mg (0,13 mmol) de borohidruro sódico, y la solución de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se vertió una solución acuosa saturada de cloruro sódico en la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 100/0-60/40 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 89 mg de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-[5-(hidroximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina.

40

45

A 89 mg (0,11 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-[5-(hidroximetil) pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina obtenida anteriormente, se le añadieron 0,5 ml de 1,4-dioxano, 0,5 ml de agua y 0,5 ml de una solución 4 N de cloruro de hidrógeno-1,4-dioxano y la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 6 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 100/0-50/50 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 41 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 54 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{24}$  =-81 ° (C = 0,15, cloroformo). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,23 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 46 Hz), 5,16-5,06 (1H, m), 4,84-4,74 (1H, m), 4,56-4,44 (1H, m), 4,46 (2H, s), 3,71-3,54 (1H, m), 2,88-2,69 (3H, m), 2,63 (1H, d, J = 17 Hz), 2,37-1,50 (16H, m), 1,14 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,70-0,57 (1H, m). Espectro de masas (FAB, m/z): 663 [(M+1)<sup>+</sup>].

#### (Ejemplo 21)

5

(-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(2-metilpropoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

- 10 A una solución de 55 mg (0,085 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo 4, en 1 ml de tetrahidrofurano, se le añadieron 33 mg (0,10 mmol) de carbonato de cesio y 11 µl (0.094 mmol) de 1-yodo-2-metil propano y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a 50 °C durante 3 horas y adicionalmente a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de agitar a temperatura ambiente, se le anadieron 50 µl (0,43 mmol) de 1-yodo-2-metil propano y 50 mg (0,15 mmol) de 15 carbonato de cesio y la solución de reacción se agitó a 70 °C durante 9 horas. Después de agitar con calentamiento, se añadieron adicionalmente 50 µl (0,43 mmol) de 1-yodo-2-metil propano y 100 mg (0,31 mmol) de carbonato de cesio y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 20 una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [nhexano/acetato de etilo = 95/5-70/30 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida. Se añadió n-hexano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 41 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 68 %).
- 25 Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{27}$  =-65 ° (C = 0,15, metanol). Espectro de RMN  $^1$ H (300 MHz,  $CD_2Cl_2$ )  $\delta$ : 8,01 (2H, s), 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 47 Hz), 5,13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,71-4,59 (1H, m), 4,41-4,30 (1H, m), 3,70-3,57 (1H, m), 3,67 (2H, d, J = 7 Hz), 2,88-2,55 (4H, m), 2,37-1,57 (16H, m), 1,13 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,99 (6H, d, J = 7 Hz), 0,66-0,55 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 704 [M $^+$ I.
- 30 (Ejemplo 22)

(-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 21 excepto porque se usaron  $62 \,\mu$ l (0,47 mmol) de 1-yodo-3-metilbutano en lugar de 1-yodo-2-metilpropano, y a partir de 55 mg (0,085 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 4, se obtuvieron 40 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento:  $65 \,\%$ ).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{27}$  =-69 ° (C = 0,18, metanol). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,  $CD_2Cl_2$ )  $\delta$ : 8,01 (2H, s), 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 48 Hz), 5,13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,70-4,59 (1H, m), 4,42-4,30 (1H, m), 3,93 (2H, t, J = 7 Hz), 3,72-3,56 (1H, m), 2,86-2,55 (4H, m), 2,37-1,56 (18H, m), 1,13 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,94 (6H, d, J = 7 Hz), 0,67-0,57 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 718 [M $^+$ ].

#### (Ejemplo 23)

5

10

(-)-2-{1-[5-(4-Carboxibutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

(23-1)

15

 $2-\{1-[5-(4-Etoxicarbonilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il\}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-\{fluoro[4-(tnfluorometil)fenil]metil\}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol$ 

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 13 excepto porque se usó 5-bromovalerato de etilo en lugar de yoduro de etilo, y a partir de 85 mg (0,13 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 10, el compuesto del título en bruto se obtuvo. La cantidad total del compuesto obtenido se usó en el Ejemplo (23-2).

(23-2)

(-)-2-{1-[5-(4-Carboxibutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(triftuorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

10

15

Al (-)-2-{1-[5-(4-Etoxicarbonilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluoro metil)fenil] metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol en bruto obtenido en el Ejemplo (23-1), se le añadieron 2 ml de tetrahidrofurano, 2 ml de etanol y 1 ml (1,00 mmol) de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, se vertió ácido clorhídrico 1 N en la solución de reacción en refrigeración con hielo y la solución de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento [YMC-pack ODS-A; acetonitrilo/solución acuosa al 0,1 % de ácido acético y trietilamina al 0,1 % = 85/15 (V/V)] para proporcionar 63 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento en dos etapas: 64 %).

blanco (rendimiento en dos etapas: 64 %). Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{24}$  =-92 ° (C = 0,13, cloroformo). Espectro de RMN  $^1$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,01 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8 Hz), 7,20 (1H,

d, J = 48 Hz), 5,12 (1H, t, J = 5 Hz), 4,68-4,59 (1H, m), 4,40-4,30 (1H, m), 3,95-3,85 (2H, m), 3,67-3,55 (1H, m), 2,86-2,58 (4H, m), 2,46-1,58 (21H, m), 1,14 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,67-0,56 (1H, m).

25 Espectro de masas (FAB, m/z): 749 [(M+1)<sup>+</sup>].

(Ejemplo 24)

 $(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-\{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil\}-7,7-dimetil-2-\{1-[5-(2-metilpropil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il\}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol$ 

A una solución de 70 mg (0,085 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(1-hidroxi-2-metilpropil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 19, en 5 ml de diclorometano, se le añadieron 2 ml de trietil silano y 1 ml de ácido trifluoroacético, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 41 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 95/5-85/15 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida. Se añadió n-hexano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 16 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 27 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{24}$  =-88 ° (C = 0,050, metanol). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$ : 8,05 (2H, s), 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 47 Hz), 5,13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,80-4,68 (1H, m), 4,51-4,39 (1H, m), 3,72-3,55 (1H, m), 2,88-2,55 (4H, m), 2,37-1,49 (18H, m), 1,13 (3H, s), 0,99 (3H, s), 0,88 (6H, d, J = 7 Hz), 0,68-0,57 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 688 [M<sup>+</sup>].

(Ejemplo 25)

5

10

15

20

25

(-)-2-{1-[5-(4-carboxibutil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las de la primera etapa del Ejemplo 2, Ejemplo 38 y Ejemplo (23-2), y a partir de 100 mg (0,148 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvieron 79 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 73 %). Se usó 5-(2-cloro-pirimidin-5-il) pentanoato de metilo, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 20, en lugar de 5-bromo-2-cloropirimidina en la etapa correspondiente a la primera etapa del Ejemplo 2.

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{25}$  =-68 ° (C = 0,14, cloroformo). Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,09 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 47 Hz), 5,15-5,08 (1H, m), 4,78-4,68 (1H, m), 4,50-4,40 (1H, m), 3,67-3,57 (1H, m), 2,84-2,59 (4H, m), 2,47-1,49 (23H, m), 1,14 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,67-0,59 (1H, m). Espectro de masas (FAB, m/z): 733[(M+1) $^{+}$ ].

## (Ejemplo 26)

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(etoximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

A una solución de 68 mg (0,085 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(etoximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 21, en 1 ml de diclorometano, se le añadieron 46 µl de anisol y 130 µl de ácido trifluoroacético, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Después, se añadieron adicionalmente 100 µl de ácido trifluoroacético y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 98/2-70/30 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida. se añadió n-hexano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 34 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 58 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{24}$  =-65 ° (C = 0,055, metanol). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$ : 8,20 (2H, s), 7,66 (2H, d, J = 8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 47 Hz), 5,12 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,84-4,74 (1H, m), 4,55-4,44 (1H, m), 4,25 (2H, s), 3,71-3,56 (1H, m), 3,47 (2H, c, J = 7 Hz), 2,91-2,55 (4H, m), 2,36-1,55 (15H, m), 1,17 (3H, t, J = 7 Hz), 1,13 (3H, s), 0,99 (3H, s), 0,68-0,58 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 690 [M<sup>+</sup>].

## (Ejemplo 27)

 $(-)-4-(4,4-\text{Difluorociclohexil})-3-\{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil\}-2-\{1-[5-(metoximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il\}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol$ 

25

30

20

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 24 excepto porque se usaron 42 mg (0,053 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-{1-[5-(metoximetil)pirimidin-2-il] piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 22 en lugar de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(1-hidroxi-2-metilpropil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina para proporcionar

34 mg del compuesto del título en forma de una espuma (rendimiento: 96 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{24}$  =-82 ° (C = 0,090, metanol). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,  $CD_2Cl_2$ )  $\delta$ : 8,19 (2H, s), 7,66 (2H, d, J = 8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 47 Hz), 5,13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,86-4,74 (1H, m), 4,56-4,45 (1H, m), 4,20 (2H, s), 3,72-3,56 (1H, m), 3,30 (3H, s), 2,90-2,55 (4H, m), 2,37-1,48 (15H, m), 1,13 (3H, s), 0,99 (3H, s), 0,68-0,58 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 676 [M<sup>+</sup>].

#### (Ejemplo 28)

(-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(propan-2-iloxi)metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

10

15

20

25

5

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 26 excepto porque se usaron 54 mg (0,065 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(propan-2-loxi) metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 23 en lugar de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(etoximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina para proporcionar 31 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 67 %).

Rotación óptica específica: [ $\alpha$ ]  $_{D}^{24}$  =-92 ° (C = 0,050, metanol). Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz,  $CD_{2}CI_{2}$ )  $\delta$ : 8,19 (2H, s), 7,66 (2H, d, J = 8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 47 Hz), 5,13 (1 H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,83-4,72 (1H, m), 4,56-4,43 (1H, m), 4,25 (2H, s), 3,72-3,56 (1H, m), 3,63 (1H,

= 47 Hz), 5,13 (1 H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,83-4,72 (1H, m), 4,56-4,43 (1H, m), 4,25 (2H, s), 3,72-3,56 (1H, m), 3,63 (1H, dq, J = 6, 6 Hz), 2,92-2,54 (4H, m), 2,38-1,44 (15H, m), 1,15 (6H, d, J = 6 Hz), 1,13 (3H, s), 0,99 (3H, s), 0,67-0,57 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 704 [M $^{+}$ ].

# (Ejemplo 29)

 $(-)-4-(4,4-\text{Difluorociclohexil})-3-\{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil\}-7,7-dimetil-2-(1-\{5-[(2-metilpropoxi)metil]pirimidin-2-il\}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol$ 

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 26 excepto porque se usaron 59 mg (0,070 mmol) de 4-(4,4-

Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(2-metilpropoxi) metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 24 en lugar de 4-(4,4-difluorociclohexil)-2-{1-[5-(etoximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina para proporcionar 35 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 69 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{24}$  =-110 ° (C = 0,050, metanol). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,  $CD_2Cl_2$ )  $\delta$ : 8,20 (2H, s), 7,66 (2H, d, J = 8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 47 Hz), 5,13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,84-4,74 (1H, m), 4,56-4,45 (1H, m), 4,25 (2H, s), 3,71-3,57 (1H, m), 3,17 (2H, d, J = 7 Hz), 2,89-2,55 (4H, m), 2,36-1,56 (16H, m), 1,13 (3H, s), 0,99 (3H, s), 0,88 (6H, d, J = 7 Hz), 0,67-0,57 (1H, m).

Espectro de masas (EI, m/z): 718 [M<sup>+</sup>].

#### (Ejemplo 30)

4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(metilcarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

15

5

10

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 38, y a partir de la cantidad total del producto en bruto de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-{1-[5-(metil carbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó en el Ejemplo de Referencia 25, se obtuvieron 28 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 54 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $^{5}$  ppm: 8,60 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 46 Hz), 5,89 (1H, s a), 5,15-5,08 (1H, m), 4,92-4,84 (1H, m), 4,65-4,56 (1H, m), 3,69-3,59 (1H, m), 2,97 (3H, d, J = 5 Hz), 2,89-2,47 (4H, m), 2,35-1,55 (15H, m), 1,14 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,70-0,62 (1H, m). Espectro de masas (ES, m/z): 690 [M $^{+}$ ].

(Ejemplo 31)

(Ejempio 31

25 (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(dimetilcarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las de la segunda etapa del Ejemplo de Referencia 25 y Ejemplo 38 excepto porque se usó una solución acuosa de dimetilamina en lugar de una solución acuosa de metilamina, y a partir de 70 mg del producto en bruto de 2-[1-(5-Carboxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon en la primera etapa del Ejemplo de Referencia 25, se obtuvieron 30 mg del compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 56 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{25}$  =-87 ° (C = 0,12, cloroformo). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,40 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 47 Hz), 5,15-5,09 (1H, m), 4,91-4,82 (1H, m), 4,62-4,55 (1H, m), 3,67-3,59 (1H, m), 3,08 (6H, s), 2,93-2,60 (4H, m), 2,35-1,54 (15H, m), 1,14 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,69-0,62 (1H, m). Espectro de masas (ES, m/z): 704 [M<sup>+</sup>].

(Ejemplo 32)

5

10

15

20

25

4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(morfolin-4-il-carbonil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las de la segunda etapa del Ejemplo de Referencia 25 y Ejemplo 38 excepto porque se usó morfolina en lugar de una solución acuosa de metilamina, y a partir de 70 mg del producto en bruto de 2-[1-(5-Carboxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon en la primera etapa del Ejemplo de Referencia 25, se obtuvieron 27 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 49 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,37 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 47 Hz), 5,12 (1H, c, J = 6 Hz), 4,90-4,82 (1H, m), 4,63-4,54 (1H, m), 3,78-3,54 (9H, m), 2,90-2,59 (4H, m), 2,36-1,56 (15H, m), 1,14 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,70-0,61 (1H, m). Espectro de masas (ES, m/z): 746 [M $^{+}$ ].

(Ejemplo 33)

 $4-(4,4-\text{Difluorociclohexil})-3-\{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil\}-7,7-dimetil-2-\{1-[5-(4,4,4-trifluorobutil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il\}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol$ 

Se realizaron reacciones similares a las de la primera etapa del Ejemplo 2 y Ejemplo 38 excepto porque se usó 2-cloro-5-(4,4,4-trifluorobutil) pirimidina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 26, en lugar de 5-bromo-2-cloropirimidina, y a partir de 70 mg (0,10 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvieron 45 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 61 %).

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,09 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 45 Hz), 5,17-5,07 (1H, m), 4,81-4,71 (1H, m), 4,53-4,43 (1H, m), 3,68-3,57 (1H, m), 2,85-2,58 (4H, m), 2,47 (2H, t, J = 7 Hz), 2,37-1,59 (19H, m), 1,15 (3H, s), 1,01 (3H, s), 0,68-0,59 (1H, m). Espectro de masas (FAB, m/z): 743 [(M+1)<sup>+</sup>].

(Ejemplo 34)

20

25

30

15 (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(1E)-3-metilbut-1-eno-1-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

A una solución de 118 mg (0,141 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(1-hidroxi-3-metilbutil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 27, en 2 ml de 1,4-dioxano, se le añadieron 2 ml de ácido clorhídrico 2 N y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 3,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 92/8-88/12 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 72 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 73 %).

Rotación óptica específica: [ $\alpha$ ]  $_D^{24}$  =-89 ° (C = 0,15, metanol). Espectro de RMN  $^1$ H (300 MHz,  $CD_2CI_2$ )  $\delta$ : 8,24 (2H, s), 7,66 (2H, d, J = 8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 47 Hz), 6,11 (1H, d, J = 16 Hz), 6,02 (1H, dd, J = 16, 6 Hz), 5,13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,85-4,71 (1H, m), 4,56-4,41

(1H, m), 3,73-3,56 (1H, m), 2,89-2,54 (4H, m), 2,49-1,55 (16H, m), 1,13 (3H, s), 1,06 (6H, d, J = 7 Hz), 0,99 (3H, s), 0,69-0,57 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 700  $[M^+]$ .

(Ejemplo 35)

5 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroguinolin-5-ol

A 96 mg (0,12 mmol) de 2-[1-(5-Carboxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-[fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al de la primera etapa del Ejemplo de Referencia 25, se le añadieron 3 ml de acetonitrilo, 2 ml de tetrahidrofurano, 27 mg (0,36 mmol) de N-hidroxiacetamidina, 58 mg (0,30 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 50 µl (0,36 mmol) de trietilamina y 41 mg (0,30 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 0,1 N ácido clorhídrico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico en orden y se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida.

El producto en bruto obtenido se disolvió en 2 ml de N,N-dimetilacetamida y la solución de reacción se agitó a 120 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 97/3-4/1 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 57 mg (0,068 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-{1-[5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetra hidroquinolina.

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 38, a partir de 57 mg (0,068 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-{1-[5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolina obtenida anteriormente para proporcionar el compuesto del título 35 mg de en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 72 %).

30 Espectro de RMN  $^1$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,87 (2H, s), 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 47 Hz), 5,16-5,08 (1H, m), 4,99-4,90 (1H, m), 4,73-4,63 (1H, m), 3,69-3,57 (1H, m), 2,90-2,58 (4H, m), 2,43 (3H, s), 2,36-2,06 (6H, m), 1,98-1,58 (9H, m), 1,14 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,73-0,64 (1H, m). Espectro de masas (FAB, m/z): 715 [(M+1) $^+$ ].

(Eiemplo 36)

20

25

 $(-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-\{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil\}-2-\{1-(5-\{[(2-hidroxietil)(metil)amino]metil\}pirimidin-2-il)piperidin-4-il\}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol$ 

(36-1)

4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

5

10

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 38, a partir de 410 mg (0,525 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 16 para proporcionar 309 mg (0,468 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formilpirimidin-2,-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.

(36-2)

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-(5-{[(2-hidroxietil)(metil)amino]metil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

15

A una solución de 70 mg (0,11 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol obtenido en el Ejemplo (36-1) en 1,0 ml de tetrahidrofurano, se le añadieron 6,1 μl (0,11 mmol) de ácido acético, 26 μl (0,32 mmol) de 2-(metilamino)etanol y 68 mg (0,32 mmol) de triacetoxiborohidruro sódico, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [diclorometano/metanol/solución acuosa de amoniaco al 28 % = 95/4,75/0,25-80/19/1 (V/V/V)] para proporcionar 68 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 89 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{25}$  =-80 ° (C = 0,11, cloroformo). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,15 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 49 Hz), 5,16-5,09 (1H, m), 4,83-4,74 (1H, m), 4,55-4,47 (1H, m), 3,68-3,57 (3H, m), 3,38 (2H, s), 2,94-2,60 (5H, m), 2,57 (2H, t, J = 5 Hz), 2,37-1,56 (15H, m), 2,20 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,68-0,61 (1H, m). Espectro de masas (ES, m/z); 720 [M<sup>+</sup>].

#### (Ejemplo 37)

5

10

15

20

25

30

35

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-{[(2S)-2-hidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 13 excepto porque se usó benceno sulfonato de (2S)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil de 4-metilo que se sintetizó por el procedimiento descrito en P. Huszthy y col., Journal of Organic Chemistry, 1992, Vol. 57, pp. 5383-5394, en lugar de yoduro de etilo, y a partir de 50 mg (77 µmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 4, se obtuvieron 49 mg (62 µmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[(2S)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.

A una solución de 49 mg (62 µmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-(5-{[(2S)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol obtenido anteriormente en 1,0 ml de metanol, se le añadieron 0,1 mg (0,6 µmol) de monohidrato del ácido p-toluenosulfónico y la solución de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonatosódico a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 9/1-3/2 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 41 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 93 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{24}$  =-64 ° (C = 0,24, cloroformo). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,04 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 47 Hz), 5,12 (1H, c, J = 6 Hz), 4,71-4,63 (1H, m), 4,42-4,35 (1H, m), 4,18-4,10 (1H, m), 3,86 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 3,73 (1H, dd, J = 8, 9 Hz), 3,67-3,58 (1H, m), 2,91-2,62 (4H, m), 2,37-1,59 (16H, m), 1,25 (3H, d, J = 6 Hz), 1,14 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,67-0,59 (1H, m). Espectro de masas (ES, m/z): 707 [M<sup>+</sup>].

## (Ejemplo 38)

40 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

A una solución de 86 mg (99 µmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 29, en 1,0 ml de diclorometano, se le añadieron 0,2 ml de anisol y 0,2 ml de ácido trifluoroacético y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente en la solución de reacción y el ácido trifluoroacético se destilaron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [diclorometano/metanol/amoniaco al 28 % en agua = 100/0/0-90/9,5/0,5 (V/V/V)] y cromatografía [de diclorometano/metanol/amoniaco al 28 % en agua = 90/9,5/0,5 (V/V/V)] para proporcionar 12 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 17 %).

Espectro de RMN  $^1$ H (400 MHz, CDCI<sub>3</sub>)  $\bar{o}$  ppm: 8,03 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 46 Hz), 5,17-5,06 (1H, m), 4,73-4,62 (1H, m), 4,45-4,34 (1H, m), 4,06-3,92 (1H, m), 3,70-3,56 (1H, m), 2,88-2,57 (6H, m), 2,38-1,53 (21H, m), 2,28 (3H, s), 1,15 (3H, s), 1,01 (3H, s), 0,69-0,59 (1H, m). Espectro de masas (FAB, m/z): 746 [(M+1) $^{+}$ ].

#### 15 (Ejemplo 39)

10

20

25

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(2S)-2,3-dihidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

A una solución de 389 mg (0,600 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo 4, en 3 ml de 1-metil-2-pirrolidona, se añadieron 489 mg (1,50 mmol) de carbonato de cesio y 344 mg (1,20 mmol) de p-tolueno sulfonato de (S)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo, y la solución de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se vertieron agua y acetato de etilo en la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 95/5-50/50 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró 4-(4,4-difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol en forma de un sólido de color blanco.

A 400 mg (0,524 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}pi rimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol obtenido anteriormente,

se le añadieron 5,2 ml de metanol y 1,3 ml de ácido clorhídrico 2 N y la solución de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se vertieron 1,3 ml de una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico, una solución acuosa saturada de cloruro sódico y acetato de etilo en la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió n-hexano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 307 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 71 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{27}$  =-72 ° (C = 0,12, metanol). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,  $CD_2CI_2$ )  $\delta$ : 8,05 (2H, s), 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 47 Hz), 5,13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,72-4,60 (1H, m), 4,43-4,31 (1H, m), 4,07-3,90 (3H, m), 3,76 (1H, ddd, J = 11, 6, 4 Hz), 3,67 (1H, dt, J = 11,5 Hz), 3,64-3,57 (1H, m), 2,85-2,56 (4H, m), 2,51 (1H, d, J = 5 Hz), 2,36-1,58 (16H, m), 1,13 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,67-0,57 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 722 [M<sup>+</sup>].

(Ejemplo 40)

5

10

20

25

15 (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(2R)-2,3-dihidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 39 excepto porque se usó p-tolueno sulfonato de (R)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo en lugar de p-tolueno sulfonato de (S)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo para proporcionar 252 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 58 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{27}$  =-102 ° (C = 0,14, metanol). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$ : 8,05 (2H, s), 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 47 Hz), 5,13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,72-4,60 (1H, m), 4,43-4,31 (1H, m), 4,07-3,90 (3H, m), 3,76 (1H, ddd, J = 11, 6, 4 Hz), 3,67 (1H, dt, J = 11,6 Hz), 3,64-3,57 (1 H, m), 2,86-2,56 (4H, m), 2,52 (1H, d, J = 4 Hz), 2,35-1,57 (16H, m), 1,13 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,68-0,56 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 722 [M<sup>+</sup>].

(Ejemplo 41)

4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo de Referencia 29 y Ejemplo 38 excepto porque se usó 2-cloro-5-{[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}pirimidina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 30, en lugar de 2-cloro-5-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]pirimidina, y a partir de 100 mg (0,155 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvieron 58 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 44 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 7,99 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 48 Hz), 5,16-5,06 (1H, m), 4,72-4,57 (2H, m), 4,43-4,31 (1H, m), 3,70-3,55 (1H, m), 290-2,57 (6H, m), 2,47-1,57 (19H, m), 2,38 (3H, s), 1,15 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,70-0,58 (1H, m). Espectro de masas (FAB, m/z): 732 [(M+1) $^{+}$ ].

#### (Ejemplo 42)

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-{[(2R)-2-hidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il) piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

15

20

25

10

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 37 excepto porque se usó 4-metilbencenosulfonato de (2R)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propilo, que se sintetizó por el procedimiento descrito en B. A. Jones y col., Journal of Heterociclic Chemistry, 1982, Vol. 19, pp. 551-556, en lugar de 4-metil-bencenosulfonato de (2S)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propilo, y a partir de 50 mg (77 umol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 4, se obtuvieron 39 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 71 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{24}$  =-80 ° (C = 0,14, cloroformo). Espectro de RMN  $^1$ H (500 MHz, CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,04 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H,

Espectio de Rink 'H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) o ppin. 8,04 (2H, s), 7,65 (2H, d, J = 6 Hz), 7,36 (2H, d, J = 6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 47 Hz), 5,12 (1H, q J = 6 Hz), 4,71-4,62 (1H, m), 4,43-4,34 (1H, m), 4,19-4,11 (1H, m), 3,87 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 3,73 (1H, dd, J = 8, 9 Hz), 3,67-3,57 (1H, m), 2,93-2,60 (4H, m), 2,40-1,56 (16H, m), 1,25 (3H, d, J = 6 Hz), 1,14 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,67-0,59 (1H, m). Espectro de masas (ES, m/z): 707 [M $^+$ ].

## (Ejemplo 43)

30 (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

A una solución de 300 mg (0,462 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo 4, en 2,3 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadieron 301 mg (0,924 mmol) de carbonato de cesio y 93 mg (0,55 mmol) de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol, que se sintetizó por el procedimiento descrito en Yagamare Fall y col., Tetrahedron Letters, 2000, Vol. 41, pp. 7337-7340, y la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, se vertió agua en la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 70/30-50/50 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida. Se añadió n-hexano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 161 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 47 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{20}$  =-72,2 ° (C = 1,03, cloroformo). Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,04 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 46 Hz), 5,12 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,74-4,61 (1H, m), 4,46-4,33 (1H, m), 4,11 (2H, t, J = 6 Hz), 3,70-3,54 (1H, m), 2,91-2,58 (4H, m), 2,40-1,62 (18H, m), 1,30 (6H, s), 1,15 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,68-0,58 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 734 [M†].

(Ejemplo 44)

5

10

25

30

4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 13 excepto porque se usó bromoacetato de etilo en lugar de yoduro de etilo, y a partir del 82 mg (0,13 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 4, se obtuvieron 61 mg de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(2-etoxi-2-oxoetoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol. A una solución de 61 mg (0,083 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(2-etoxi-2-oxoetoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol obtenido anteriormente en 5 ml de éter dietílico, se añadieron 0,30 ml (0,33 mmol) de una solución 1,1 N de éter etílico de bromuro de magnesio a 0 °C. La temperatura de la solución de reacción se elevó a temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó

durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, se vertió una solución acuosa de cloruro de amonio en la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de capa fina sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 5/6 (V/V)] para proporcionar 18 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 30 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $^{5}$  ppm: 8,05 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 47 Hz), 5,16-5,08 (1H, m), 4,71-4,63 (1H, m), 4,43-4,34 (1H, m), 3,73 (2H, s), 3,68-3,56 (1H, m), 2,84-2,59 (4H, m), 2,37-1,47 (16H, m), 1,32 (6H, s), 1,15 (3H, s), 1,01 (3H, s), 0,67-0,58 (1H, m).

10 Espectro de masas (FAB, m/z): 721 [(M+1)<sup>+</sup>].

#### (Eiemplo 45)

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[3-(metilsulfonil)propoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

- Se realizaron reacciones similares a los del Ejemplo 43 excepto porque se usó p-toluenesulfonato de 3- (metilsulfonil)propilo, que se sintetizó con el procedimiento descrito en la memoria descriptiva de la Patente de los Estados Unidos Nº 6.593.333, en lugar de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol y 1-metil-2-pirrolidona en lugar de N,N-dimetilformamida para proporcionar 266 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 44 %).
- 20 Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{27}$  =-74 ° (C = 0,16, cloroformo). Espectro de RMN  $^1$ H (300 MHz,  $CD_2Cl_2$ )  $\delta$ : 8,03 (2H, s), 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 47 Hz), 5,13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,71-4,60 (1H, m), 4,43-4,31 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 6 Hz), 3,72-3,56 (1H, m), 3,20 (2H, dd, J = 9, 7 Hz), 2,91 (3H, s), 2,85-2,55 (4H, m), 2,35-1,57 (17H, m), 1,13 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,68-0,56 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 768 [M $^+$ ].
- 25 (Ejemplo 46)

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(3-hidroxipropoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 13 excepto porque se usó (3-bromopropoxi)(terc-

butil)dimetilsilano en lugar de yoduro de etilo, y a partir de 61 mg (94 umol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 4, se obtuvieron 71 mg (87 umol) de 2-{1-[5-(3-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}propoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.

A una solución de 71 mg (87 umol) de 2-{1-[5-(3-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}propoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol obtenido anteriormente en 1 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 0,5 ml (0,5 mmol) de 1 N una solución de fluoruro de tetrabutil amonio-tetrahidrofurano, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 3/1 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 59 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 88 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{24}$  =-74 ° (C = 0,15, cloroformo). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,03 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 48 Hz), 5,16-5,07 (1H, m), 4,72-4,62 (1H, m), 4,43-4,33 (1H, m), 4,05 (2H, t, J = 6 Hz), 3,68-3,55 (1H, m), 2,93-2,57 (4H, m), 2,38-1,57 (18H, m), 1,14 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,67-0,58 (1H, m). Espectro de masas (FAB, m/z): 707 [(M+1)<sup>+</sup>].

(Eiemplo 47)

5

10

15

20

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-(fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-2-il}piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo de Referencia 29 y Ejemplo 38 excepto porque se usó 2-cloro-5-(3,3,3-trifluoropropoxi) pirimidina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 31, en lugar de 2-cloro-5-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]pirimidina, y a partir de 150 mg (222 µmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-[fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvieron 85 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 51 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{25}$  =-69 ° (C = 0,20, cloroformo). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,03 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 46 Hz), 5,17-5,07 (1H, m), 4,73-4,66 (1H, m), 4,45-4,34 (1H, m), 4,18-4,06 (2H, m), 3,69-3,56 (1H, m), 2,86-2,48 (6H, m), 2,30-1,54 (15H, m), 1,15 (3H, s), 1,01 (3H, s), 0,69-0,58 (1H, m). Espectro de masas (FAB, m/z): 745 [(M+1)\*].

(Ejemplo 48)

35

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo de Referencia 29 y Ejemplo 38 excepto porque se usó 2-cloro-5-(difluorometoxi)pirimidina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 32, en lugar de 2-cloro-5-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]pirimidina, y a partir de 102 mg (151 µmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvieron 52 mg del compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 49 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_0^{25}$  =-77 ° (C = 0,15, cloroformo). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,12 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 47 Hz), 6,36 (1H, t, J = 73 Hz), 5,16-5,08 (1H, m), 4,80-4,70 (1H, m), 4,52-4,43 (1H, m), 3,68-3,57 (1H, m), 2,86-2,59 (4H, m), 2,35-1,54 (15H, m), 1,15 (3H, s), 1,01 (3H, s), 0,69-0,60 (1H, m). Espectro de masas (FAB, m/z): 699 [(M+1)†].

(Ejemplo 49)

5

10

15

20

25

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 39 excepto porque se usó p-toluenosulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metilo, que se sintetizó con el procedimiento descrito en J. Dubois y col., Tetrahedron, 1991, Vol. 47, pp. 1001-1012, en lugar de p-toluenosulfonato de (S)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo, y a partir de 4,04 g (6,23 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo 4, se obtuvieron 2,73 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 59 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{28}$  =-91 ° (C = 0,21, metanol). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,  $CD_2CI_2$ )  $\delta$ : 8,04 (2H, s), 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 47 Hz), 5,13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,71-4,59 (1H, m), 4,42-4,32 (1H, m), 4,03 (2H, d, J = 6 Hz), 3,91-3,78 (4H, m), 3,71-3,57 (1H, m), 2,86-2,55 (4H, m), 2,36-1,58 (18H, m), 1,13 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,68-0,57 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 736 [M<sup>+</sup>].

(Ejemplo 50)

 $(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-\{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil\}-2-(1-\{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]pirimidin-2-il\}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol$ 

A una solución de 182 mg (0,200 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 34, en 9,1 ml de 1,4-dioxano, se le añadieron 0,91 ml de ácido clorhídrico 6 N y la solución de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 20/30 (V/V)] y a la fracción que incluía el compuesto deseado, se obtuvieron 30 mg del sólido de color blanco realizando reacciones similares a la anterior a partir de 50 mg (0,055 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxilpirimidin-2-

il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 34 se añadió, y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió n-hexano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 133 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 69 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{27}$  =-60,8 ° (C = 0,530, cloroformo).

20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,04 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 46 Hz), 5,12 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4,72-4,60 (1H, m), 4,45-4,32 (1H, m), 3,92 (2H, s), 3,77 (2H, dd, J = 11,5 Hz), 3,70 (2H, dd, J = 11, 5 Hz), 3,66-3,54 (1H, m), 2,89-2,58 (4H, m), 2,38-1,57 (17H, m), 1,15 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,94 (3H, s), 0,68-0,57 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 750 [M<sup>+</sup>].

25 (Ejemplo 51)

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[metil(metilsulfonil)amino] metil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

A una solución de 65 mg (95 μmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-30 {5-[(metilamino)metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo 58, en 0,2 ml de diclorometano, se le añadieron 30 μl (0,19 mmol) de trietilamina y 8 μl (0,1 mmol) de cloruro de metanosulfonilo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

Después de la finalización de la reacción, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se vertió en la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 100/0-40/60 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 37 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 52 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{25}$  =-76 ° (C = 0,16, cloroformo). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,22 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 48 Hz), 5,16-5,07 (1H, m), 4,85-4,76 (1H, m), 4,59-4,47 (1H, m), 4,11 (2H, s), 3,70-3,54 (1H, m), 2,88-2,71 (3H, m), 2,82 (3H, s), 2,75 (3H, s), 2,63 (1H, d, J = 17 Hz), 2,37-2,21 (2H, m), 2,21-2,07 (4H, m), 1,98-1,52 (9H, m), 1,14 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,72-0,61 (1H, m). Espectro de masas (FAB, m/z): 754 [(M+1)†].

(Ejemplo 52)

5

10

20

25

4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[metil(propan-2-ilsulfonil)amino] metil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 51 excepto porque se usó cloruro de isopropilsulfonilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo, y a partir de 64 mg (94 umol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(metilamino)metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo 58, se obtuvieron 14 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 19 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $^{5}$ ppm: 8,23 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 45 Hz), 5,21-5,06 (1H, m), 4,85-4,76 (1H, m), 4,59-4,47 (1H, m), 4,18 (2H, s), 3,71-3,55 (1H, m), 3,24 (1H, heptuplete, J = 7 Hz), 2,87-2,70 (3H, m), 2,77 (3H, s), 2,63 (1H, d, J = 17 Hz), 2,42-1,56 (15H, m), 1,37 (6H, d, J = 7 Hz), 1,14 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,71-0,59 (1H, m). Espectro de masas (FAB, m/z): 782 [(M+1) $^{+}$ ].

(Ejemplo 53)

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-metiltiopirimidin-2-il)-piperidin-4-il]-30 5,6,7,8-tetrahidroguinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las de la primera etapa del Ejemplo 2 y Ejemplo 38 excepto porque se usó 2-cloro-5-metiltiopirimidina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 36, en lugar de 5-bromo-2-cloropirimidina, y a partir de 60 mg (89 µmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvieron 50 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 84 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{26}$  =-89 ° (C = 0,17, cloroformo). Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,31 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 47 Hz), 5,15-5,09 (1H, m), 4,83-4,74 (1H, m), 4,57-4,47 (1H, m), 3,68-3,57 (1H, m), 2,94-2,59 (4H, m), 2,42-1,47 (15H, m), 2,32 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,69-0,60 (1H, m). Espectro de masas (ES, m/z): 679 [M<sup>+</sup>].

(Ejemplo 54)

5

10

15

20

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(metilsulfonil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las de la primera etapa del Ejemplo 2 y Ejemplo 38 excepto porque se usó 2-cloro-5-(metilsulfonil)pirimidina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 14, en lugar de 5-bromo-2-cloropirimidina, y a partir de 49 mg (72 umol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, se obtuvieron 45 mg del compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 88 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{26}$  =-88 ° (C = 0,16, cloroformo). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,62 (2H, s), 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 47 Hz), 5,13 (1H, c, J = 6 Hz), 4,98-4,89 (1H, m), 4,72-4,63 (1H, m), 3,69-3,58 (1H, m), 3,04 (3H, s), 2,93-2,59 (4H, m), 2,36-1,55 (15H, m), 1,14 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,75-0,65 (1H, m). Espectro de masas (ES, m/z): 711 [M<sup>+</sup>].

(Ejemplo 55)

 $(-)-2-\{1-[5-(3-Carboxifenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il\}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-\{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil\}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol$ 

A una solución de 303 mg (0,450 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-5 metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, en 3 ml de 1,4-dioxano, se le añadieron 127 mg (0,495 mmol) de 2-cloro-5-[3-(metoxicarbonil)fenil]pirimidina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 35, y 115 µl (0,675 mmol) de diisopropiletilamina, y la solución de reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 horas, a 70 °C durante 4 horas y después a 80 °C durante 1,5 horas. Después de agitar con calentamiento, se añadieron 35 µl 10 (0,23 mmol) de 1,8-diazabiciclo[5,4,0]-7-undeceno y la solución de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora, a 90 °C durante 1,5 horas y después a 100 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 15 90/10-50/50 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 351 mg de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(1-{5-[3-(metoxi carbonil)fenil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina en forma de un sólido de color blanco.

A 351 mg de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(1-{5-[3-(metoxicarbonil)fenil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina obtenido anteriormente, se le añadieron 2 ml de diclorometano, 0,24 ml de anisol y 1 ml de ácido trifluoroacético, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 95/5-50/50 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 257 mg de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-2-(1-{5-[3-(metoxicarbonil)fenil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol en forma de un sólido de color blanco.

20

25

A 257 mg de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[3-(metoxicarbonil)fenil] pirimidin-2-il}-piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol obtenido anteriormente, se le añadieron 2 ml de tetrahidrofurano, 3 ml de etanol y 1 ml de solución acuosa 2 N de hidróxido sódico, y la solución de reacción se agitó

a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió 1 ml de 2 N ácido clorhídrico a la solución de reacción. Después de agitar a temperatura ambiente, se vertió una solución acuosa saturada de cloruro sódico y acetato de etilo en la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió n-heptano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 240 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 71 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{28}$  =-67,8 ° (C = 0,520, cloroformo). Espectro de RMN  $^1$ H (300 MHz, CDCI<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8,44 (2H, s), 8,07 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 7 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7 Hz), 7,46 (1H, t, J = 7 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,24 (1H, d, J = 47 Hz), 5,13 (1H, t, J = 6 Hz), 4,93-4,81 (1H, m), 4,65-4,52 (1H, m), 3,72-3,56 (1H, m), 3,01-2,61 (4H, m), 2,41-1,61 (15H, m), 1,13 (3H, s), 0,99 (3H, s), 0,72-0,58 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 752 [M $^+$ ].

(Ejemplo 56)

5

10

20

25

30

4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo de Referencia 13 excepto porque se usó 2-(metilamino)etanol en lugar del éster etílico del ácido isonipecótico, y a partir de 100 mg (0,120 mmol) de 2-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 11, se obtuvieron 25 mg de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[(2-hidroxietil)(metil) amino]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (rendimiento: 26 %).

A una solución de 25 mg (30 µmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trfluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina obtenido anteriormente en 1,0 ml de diclorometano, se le añadieron 0,1 ml de piridina, 15 µl (0,16 mmol) de anhídrido acético y 0,4 mg (3 umol) de 4-dimetilaminopiridina, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la finalización de la reacción, agua se añadió a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 3/1-1/1 (V/V)] y la

fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 25 mg de 2-(1-{5-[(2-Acetoxietil)(metil)amino]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7, 7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 93 %).

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 38 y Ejemplo (23-2), y a partir de 25 mg (29 umol) de 2-(1-{5-[(2-Acetoxietil)(metil)amino]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina obtenido anteriormente, se obtuvieron 13 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 65 %). Se usó una solución acuosa de carbonato potásico en lugar de una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico en la etapa correspondiente al Ejemplo (23-2).

Espectro de RMN  $^1$ H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm: 8,02 (2H, s), 7,73 (2H, d, J = 8 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8 Hz), 7,28 (1H, d, J = 47 Hz), 5,20-5,12 (1H, m), 4,60-5,50 (1H, m), 4,28-4,18 (1H, m), 3,77-3,63 (3H, m), 3,36-3,23 (2H, m), 2,95-2,56 (4H, m), 2,87 (3H, s), 2,36-1,53 (14H, m), 1,13 (3H, s), 0,97 (3H, s), 0,64-0,55 (1H, m). Espectro de masas (ES, m/z): 706 [M $^+$ ].

(Ejemplo 57)

15 (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo de Referencia 13 excepto porque se usó (3S)-3-pirrolidinol en lugar del éster etílico del ácido isonipecótico, y a partir de 100 mg (0,120 mmol) de (-)-2-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 11, se obtuvieron 56 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 65 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{26}$  =-63 ° (C = 0,13, cloroformo). Espectro de RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $^{\circ}$  ppm: 7,84 (2H, d, J = 8 Hz), 7,83 (2H, s), 7,42 (2H, d, J = 8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 46 Hz), 5,19-5,11 (1H, m), 5,09-5,00 (1H, m), 4,93-4,90 (1H, m), 4,56-4,48 (1H, m), 4,39-4,34 (1H, m), 4,23-4,16 (1H, m), 3,75-3,67 (1H, m), 3,39-3,14 (4H, m), 3,00-2,95 (1H, m), 2,77-2,46 (4H, m), 2,24-1,39 (15H, m), 1,06 (3H, s), 0,90 (3H, s), 0,44-0,38 (1H, m).

(Ejemplo 58)

20

30 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(metilamino)metil]pirimidin-2-il}-5,6,7,8-tetrahidroguinolin-5-ol

A 165 mg (0,250 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formil pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo (36-1), se le añadieron 1,0 ml de metanol, 0,1 ml de tetrahidrofurano y 0,20 ml (aproximadamente 2,5 mmol) de aproximadamente una solución al 40 % de metilamina-metanol y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, se añadieron 95 mg (2,5 mmol) de borohidruro sódico al mismo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, se vertió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en la solución de reacción hasta que el burbujeo desapareció. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se vertió en la solución de reacción para fabricar la solución de reacción básica y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [diclorometano/metanol/amoniaco al 28 % en agua = 100/0/0-90/9,5/0,5 (V/V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 128 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 76 %).

Espectro de RMN  $^1$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $^5$  ppm: 8,23 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 49 Hz), 5,16-5,06 (1H, m), 4,83-4,72 (1H, m), 4,56-4,42 (1H, m), 3,71-3,50 (1H, m), 3,58 (2H, s), 2,87-2,49 (4H, m), 2,43 (3H, s), 2,34-1,54 (16H, m), 1,14 (3H, s), 0,99 (3H, s), 0,68-0,57 (1H, m).

20 (Ejemplo de Referencia 1)

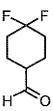
10

15

25

30

4.4-Difluorociclohexanocarboaldehído



A una solución de 173 g (0,900 mol) del éster etílico del ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico en 1,0 l de tolueno, se le añadieron gota a gota 945 ml (0,945 mol) de solución 1,0 M de hidruro de diisobutil aluminio-tolueno a-55 °C o temperaturas inferiores y después la solución de reacción se agitó a-65 °C durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro sódico a-40 °C o temperaturas inferiores a la solución de reacción y después se añadió 1,0 l de ácido clorhídrico 4 N a 0 °C o temperaturas inferiores. La fase orgánica se separó y después la fase acuosa se extrajo con tolueno, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico en orden y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida y el residuo aceitoso obtenido se sometió a destilación a presión reducida (55-57 °C/6 mmHg) para proporcionar 75,3 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 57 %).

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,68 (1H, d, J = 1 Hz), 2,42-2,28 (1H, m), 2,16-1,70 (8H, m).

(Ejemplo de Referencia 2)

35 4-(1-Amino-2-cianoetenil)piperidin-1-carboxílico éster terc-butílico del ácido

$$NC$$
 $NH_2$ 

(85,9 mmol) añadieron 47.7 ml de una solución 1.8 M de diisopropilamida heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno a 50 ml de tetrahidrofurano y se añadieron gota a gota 4,14 ml (79,3 mmol) de acetonitrilo en refrigeración con un baño de acetona con hielo seco, y la solución de reacción se agitó durante 3,0 horas. En las mismas condiciones, adicionalmente se añadieron gota a gota una solución de 13,9 g (66,1 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-cianopiperidin-1-carboxílico en 30 ml de tetrahidrofurano y después la solución de reacción se agitó durante 24 horas mientras que la temperatura de la solución de reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua con hielo a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 90/10-50/50 (V/V)], y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 10,7 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento: 64 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 4,65 (2H, s a), 4,34-4,15 (2H, m), 3,87 (1H, s), 2,77-2,59 (2H, m), 2,16 (1H, tt, J = 12,4 Hz), 1,84-1,73 (2H, m), 1,53-1,40 (2H, m), 1,46 (9H, s). Espectro de masas (El, m/z): 251 [M $^{+}$ ].

(Ejemplo de Referencia 3)

2-[(1-terc-Butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-3-ciano-4-(4,4-difluorociclohexil)-7,7-dimetil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina

20

25

5

10

15

A una solución de 14,6 g (57,9 mmol) de 4,4-difluorociclohexanocarboaldehído, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 1, en 174 ml de tolueno, se le añadieron 12,8 g (69,7 mmol) del éster *terc*-butílico del ácido 4-(1-amino-2-cianovinil)-piperidin-1-carboxílico, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 2. Después de agitar con calentamiento a 100 °C durante 10 minutos, se añadieron 9,74 g (69,5 mmol) de dimedona al mismo y la solución de reacción se agitó condiciones de calentamiento a reflujo durante 5 horas. Además, se añadió a la misma 2,43 g (17,3 mmol) de dimedona y la solución de reacción se agitó en condiciones de calentamiento a reflujo durante 10 horas. Después de la finalización de la reacción, el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 17,9 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 60 %).

30 Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $^{5}$  ppm: 6,27 (1H, s), 4,36-4,13 (2H, m), 3,70 (1H, d, J = 2 Hz), 3,03 (1H, tt, J = 12, 3 Hz), 2,91-2,73 (2H, m), 2,40-2,19 (5H, m), 2,17-1,98 (2H, m), 1,84-1,40 (9H, m), 1,48 (9H, s), 1,35-1,20 (1H, m), 1,10 (3H, s), 1,09 (3H, s). Espectro de masas (CI, m/z): 504 [(M+1)<sup>+</sup>].

(Ejemplo de Referencia 4)

35 2-[(1-terc-Butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-3-ciano-4-(4,4-difluorociclohexil)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

A una solución de 26,9 g (53,4 mmol) de 2-[(1-*terc*-butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-3-ciano-4-(4,4-difluorociclohexil)-7,7-dimetil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 3 en 150 ml de diclorometano, se le añadieron 18,2 g (80,0 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se filtró a través de Celite (nombre comercial) y el filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico en orden y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió metanol al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 20,7 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 87 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz, CDCI<sub>3</sub>)  $^{5}$  ppm: 4,38-4,15 (2H, m), 4,13-3,97 (1H, m), 3,38 (1H, tt, J = 11,4 Hz), 3,06 (2H, s), 2,97-2,80 (2H, m), 2,69-2,52 (2H, m), 2,61 (2H, s), 2,33-2,17 (2H, m), 2,01-1,72 (8H, m), 1,48 (9H, s), 1,11 (6H, s). Espectro de masas (EI, m/z): 501 [M $^{+}$ ].

15 (Ejemplo de Referencia 5)

10

20

25

30

2-[(1-terc-Butiloxicarbonil) piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-formil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-olic properties and the state of the state o

A una solución de 20,1 g (40,0 mmol) de 2-[(1-*terc*-Butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-3-ciano-4-(4,4-difluorociclohexil)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 4, en 300 ml de tolueno, se le añadieron gota a gota 100 ml (100 mmol) de una solución 1,0 M de hidruro de diisobutil aluminio-tolueno a-50 °C, y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Además, se añadieron gota a gota 100 ml (100 mmol) de una solución 1,0 M de hidruro de diisobutil aluminio-tolueno a la misma temperatura, y la temperatura de la solución de reacción se elevó a-21 °C y la solución de reacción se agitó durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución mezcla de ácido clorhídrico 6 N, hielo y acetato de etilo y la mezcla se agitó vigorosamente. Después de la separación, la fase orgánica obtenida se filtró para retirar la sustancia gelificada del mismo y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico en orden y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió metanol al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 10,6 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 52 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 10,81 (1H, s), 5,09 (1H, c, J = 6 Hz), 4,32-4,09 (2H, m), 3,53-3,37 (1H, m), 3,11 (1H, tt, J = 11,4 Hz), 2,97-2,56 (2H, m), 2,88 (1H, d, J = 17 Hz), 2,65 (1H, d, J = 17 Hz), 2,31-1,50 (15H, m), 1,47 (9H, s), 1,15 (3H, s), 1,00 (3H, s). Espectro de masas (Cl, m/z): 507 [(M+1) $^{+}$ ].

35 (Ejemplo de Referencia 6)

2-[(1-terc-Butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-formil-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

A una solución de 0,846 g (19,4 mmol) de hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral) en 19 ml de N,N-dimetilformamida, se añadió una solución de 9,63 g (19,0 mmol) de 2-[(1-terc-butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-formil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 5, en 50 ml N,N-dimetilformamida en refrigeración con hielo, y la solución de reacción se agitó durante 0,5 horas. Después, se añadieron a la misma, 2,7 ml (19 mmol) de bromuro de p-metoxibencilo y la solución de reacción se agitó en refrigeración con hielo durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 90/10-70/30 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 6,97 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 49 %).

Espectro de RMN  $^1$ H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\bar{\delta}$  ppm: 10,76 (1H, s), 7,23 (2H, d, J = 9 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 4,80 (1H, dd, J = 9, 5 Hz), 4,77 (1H, d, J = 11 Hz), 4,36 (1H, d, J = 11 Hz), 4,29-4,08 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,14-2,67 (3H, m), 3,08 (1H, tt, J = 11, 3 Hz), 2,92 (1H, d, J = 17 Hz), 2,67 (1H, d, J = 17 Hz), 2,26-1,50 (14H, m), 1,47 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,04 (3H, s).

Espectro de masas (CI, m/z): 627 [(M+1)<sup>+</sup>].

20 (Ejemplo de Referencia 7)

5

10

25

30

35

2-[(1-terc-Butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{hidroxi[4-(rifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

A una solución de 7,52 g (12,0 mmol) de 2-[(1-terc-Butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-formil-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 6, en 60 ml de tetrahidrofurano, se le añadieron gota a gota 48 ml (correspondientes a 24,0 mmol) de una solución de tetrahidrofurano de bromuro de 4-trifluorometilfenil magnesio, que se preparó a partir de 16,5 g (73,5 mmol) de bromuro de 4-trifluorometilfenilo, 1,70 g (70,0 mmol) de magnesio y 140 ml de tetrahidrofurano, en refrigeración con hielo. Después de la finalización de la adición gota a gota anterior, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico en orden y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 90/10-70/30 (V/V)] tres veces para proporcionar el Diastereómero 1 eluyendo prematuramente en forma de una espuma y 3,18 g (rendimiento: 34 %) del Diastereómero 2 eluyendo más tarde en forma de una espuma para el compuesto del título.

[Diastereómero 1]

Valor del Fr: 0,29 [n-hexano/acetato de etilo = 7/3 (V/V)].

40 Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 7,57 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9 Hz),

6,87 (2H, d, J = 9 Hz), 6,43 (1H, s), 4,83 (1H, d, J = 11 Hz), 4,81 (1H, t, J = 5 Hz), 4,38 (1H, d, J = 11 Hz), 4,25-4,02 (1H, m), 3,83-3,75 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,24-2,42 (3H, m), 2,86 (1H, d, J = 17 Hz), 2,65 (1H, d, J = 17 Hz), 2,29-1,52 (15H, m), 1,41 (9H, s), 1,20 (3H, s), 1,09 (3H, s), 0,50-0,40 (1H, m). Espectro de masas (CI, m/z): 773 [(M+1) $^{+}$ ].

#### 5 [Diastereómero 2]

Valor del Fr: 0,21 [n-hexano/acetato de etilo = 7/3 (V/V)]. Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 7,56 (2H, d, J = 8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 9 Hz), 6,88 (2H, d, J = 9 Hz), 6,43 (1H, s), 4,83 (1H, t, J = 5 Hz), 4,81 (1H, d, J = 11 Hz), 4,39 (1H, d, J = 11 Hz), 4,27-4,02 (1H, m), 3,84-3,70 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,23-2,47 (3H, m), 2,86 (1H, d, J = 17 Hz), 2,65 (1H, d, J = 17 Hz), 2,32-2,06 (4H, m), 2,03-1,50 (11H, m), 1,41 (9H, s), 1,21 (3H, s), 1,04 (3H, s), 0,47-0,37 (1H, m). Espectro de masas (CI, m/z): 773 [(M+1)+].

#### (Ejemplo de Referencia 8)

2-[(1-terc-Butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (diastereómero 2)

15

20

25

30

35

40

10

A una solución de 3,09 g (4,00 mmol) de 2-[(1-terc-Butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{hidroxi[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (Diastereómero 2), que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 7, en 12 ml de diclorometano, se le añadieron 1,47 ml (8,00 mmol) de trifluoruro de bis(metoxietil)aminosulfuro en refrigeración con un baño de acetona con hielo seco, y la solución de reacción se agitó en las mismas condiciones durante 5,3 horas. Además, se añadieron a la misma 0,15 ml (0,800 mmol) de trifluoruro de bis(metoxietil)aminosulfuro y la solución de reacción se agitó en las mismas condiciones durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se añadió a una solución mezcla de hielo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió ciclohexano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 2,55 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 82 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $^{\circ}$  ppm: 7,60 (2H, d, J = 8 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9 Hz), 7,12 (1H, d, J = 49 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9 Hz), 4,83 (1H, t, J = 5 Hz), 4,81 (1H, d, J = 11 Hz), 4,39 (1H, d, J = 11 Hz), 4,20-4,01 (1H, m), 3,90-3,74 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,24-3,08 (1H, m), 2,88 (1H, d, J = 17 Hz), 2,68 (1H, d, J = 17 Hz), 2,68-2,46 (2H, m), 2,32-2,08 (3H, m), 2,00-1,37 (11H, m), 1,41 (9H, s), 1,21 (3H, s), 1,05 (3H, s), 0,63-0,51 (1H, m). Espectro de masas (Cl, m/z): 775 [(M+1)†].

# (Ejemplo de Referencia 9)

4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (diastereómero 2)

A una solución de 387 mg (0,500 mmol) de 2-[(1-terc-Butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (Diastereómero 2), que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 8, en 2,5 ml de diclorometano, se le añadieron 236 mg (1,05 mmol) de bromuro de cinc y después la solución de reacción se agitó a 30 °C durante 68,5

horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice modificada con un grupo de aminopropilo [n-hexano/acetato de etilo/metanol = 50/50/0-0/100/0-0/90/10 (V/V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 320 mg del compuesto del título en forma de una espuma (rendimiento: 95 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $^{5}$  ppm: 7,60 (2H, d, J = 8 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9 Hz), 7,11 (1H, d, J = 47 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9 Hz), 4,83 (1H, t, J = 5 Hz), 4,81 (1H, d, J = 11 Hz), 4,39 (1H, d, J = 11 Hz), 3,79 (3H, s), 3,23-2,98 (2H, m), 2,95-2,55 (4H, m), 2,48 (1H, td, J = 12, 2 Hz), 2,33-2,08 (3H, m), 2,01-1,47 (11H, m), 1,22 (3H, s), 1,06 (3H, s), 0,62-0,51 (1H, m). Espectro de masas (CI, m/z): 675 [(M+1) $^{+}$ ].

## 10 (Ejemplo de Referencia 10)

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(pip-eridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

10 g de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (Diastereómero 2), que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 9, se resolvieron ópticamente por cromatografía líquida de alto rendimiento [CHIRALPAK (nombre comercial) AD-H 5 cmlD x 25 cml (fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd.), eluyente: n-hexano/2-propanol/isopropilamina = 80/20/0,1 (V/V/V)] para proporcionar 4,2 g del compuesto del título eluyendo más tarde en forma de un sólido de color blanco y 4,4 g del enantiómero del compuesto del título eluyendo más temprano en forma de un sólido de color blanco, respectivamente.

# [Compuesto del título]

25

30

40

45

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{24}$  =-101 ° (C = 0,25, metanol).

Espectro de RMN  $^1$ H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $^5$  ppm: 7,61 (2H, d, J = 8 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 9 Hz), 7,14 (1H, d, J = 47 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 4,85 (1H, t, J = 5 Hz), 4,80 (1H, d, J = 11 Hz), 4,39 (1H, d, J = 11 Hz), 3,77 (3H, s), 3,25-3,09 (1H, m), 3,03-2,93 (1H, m), 2,92-2,80 (1H, m), 2,75-2,53 (3H, m), 2,45 (1H, td, J = 12, 3 Hz), 2,30-2,11 (3H, m), 2,00-1,39 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,07 (3H, s), 0,61-0,51 (1H, m).

Espectro de masas (CI, m/z): 675 [(M+1)+].

Condiciones del análisis de la cromatografía líquida de alto rendimiento:

Columna: CHIRALPAK (nombre comercial) AD-H (0,46 cm ID x 25 cm, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd.)

Eluvente: n-hexano/2-propanol/isopropilamina = 80/20/0.1 (V/V/V)

Caudal: 1.0 ml/min

Temperatura de columna: 40 °C Detección de longitud de onda: 271 nm

35 Tiempo de retención: 5,5 minutos

# [Enantiómero del compuesto del título]

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_{D}^{24} = 100 \, ^{\circ} \, (C = 0,25, metanol).$ 

Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\bar{o}$  ppm: 7,61 (2H, d, J = 8 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 9 Hz), 7,14 (1H, d, J = 47 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 4,85 (1H, t, J = 5 Hz), 4,80 (1H, d, J = 11 Hz), 4,39 (1H, d, J = 11 Hz), 3,77 (3H, s), 3,25-3,08 (1H, m), 3,04-2,92 (1H, m), 2,91-2,80 (1H, m), 2,76-2,53 (3H, m), 2,45 (1H, td, J = 12, 3 Hz), 2,28-2,10 (3H, m), 2,00-1,39 (11H, m), 1,20 (3H, s), 1,07 (3H, s), 0,61-0,50 (1H, m). Espectro de masas (CI, m/z): 675 [(M+1)<sup>+</sup>].

Condiciones del análisis de la cromatografía líquida de alto rendimiento:

Columna: CHIRALPAK (nombre comercial) AD-H (0,46 cm ID x 25 cm, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd.)

Eluyente: n-hexano/2-propanol/isopropilamina = 80/20/0,1 (V/V/V)

Caudal: 1,0 ml/min

Temperatura de columna: 40 °C Detección de longitud de onda: 271 nm Tiempo de retención: 4,0 minutos

(Ejemplo de Referencia 11)

5 (-)-2-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

A una solución de 4,80 g (7,11 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, en 16 ml de 1,4-dioxano, se le añadieron 1,40 g (7,24 mmol) de 5-bromo-2-cloropirimidina y 1,6 ml (9,4 mmol) de diisopropiletilamina, y la solución de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en 40 ml de ácido clorhídrico 0,5 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico en orden y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió nheptano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 5,09 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 86 %).

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm: δ: 8,22 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 9 Hz), 7,17 (1H, d, J = 46 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 4,85 (1H, t, J = 5 Hz), 4,80 (1H, d, J = 11 Hz), 4,75-

(2H, d, J = 9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 46 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 4.85 (1H, t, J = 5 Hz), 4.80 (1H, d, J = 11 Hz), 4.75-4.63 (1H, m), 4.48-4.38 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.77 (3H, s), 3.26-3.07 (1H, m), 2.90-2.55 (4H, m), 2.32-1.35 (14H, m), 1.17 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.74-0.61 (1H, m).

(Ejemplo de Referencia 12)

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-{1-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

25

10

15

20

A una solución de 5,09 g (6,12 mmol) de (-)-2-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 11, en 50 ml de tolueno, se le añadieron 10 ml de *terc*-butanol, 1,6 ml (18 mmol) de morfolina, 1,73 g (18,0 mmol) de *terc*-butoxi sodio, 437 mg (0,917 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-

2',4',6'-triisopropilbifenilo y 107 mg (0,477 mmol) de acetato de paladio en una atmósfera de gas argón, y la solución de reacción se agitó a 110 °C durante 2,8 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 8/2-7/3-6/4 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 4,30 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 84 %).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{28}$  =-119 ° (C = 0,645, cloroformo). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  ppm: 8,03 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 9 Hz), 7,17 (1H, d, J = 46 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 4,85 (1H, t, J = 5 Hz), 4,80 (1H, d, J = 11 Hz), 4,70-4,60 (1H, m), 4,43-4,32 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 11 Hz), 3,86-3,71 (4H, m), 3,77 (3H, s), 3,26-3,09 (1H, m), 3,02-2,89 (4H, m), 2,87-2,57 (4H, m), 2,33-1,45 (14H, m), 1,18 (3H, s), 1,04 (3H, s), 0,72-0,59 (1H, m).

(Ejemplo de Referencia 13)

5

10

20

25

30

4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-(1-{5-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-il-3-{fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

A una solución de 250 mg (0,301 mmol) de (-)-2-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 11, en 1,5 ml de tolueno, se le añadieron 61 mg (0,39 mmol) del éster etílico del ácido isonipecótico, 38 mg (0,075 mmol) de 5-(di-*terc*-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol, 38 mg (0,39 mmol) de *terc*-butóxido sódico y 28 mg (0,030 mmol) de tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0), y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 40 minutos mientras se irradiaban microondas usando un reactor de microondas (nombre del producto: Initiator, fabricado por Biotage). Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 85/15-65/35 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 98 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (rendimiento: 36 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $^{5}$  ppm: 8,05 (2H, s), 7,61 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 9 Hz), 7,15 (1H, d, J = 47 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9 Hz), 4,86-4,76 (2H, m), 4,71-4,62 (1H, m), 4,43-4,34 (2H, m), 4,16 (2H, c, J = 7 Hz), 3,79 (3H, s), 3,34-3,08 (3H, m), 2,88-2,58 (6H, m), 2,42-1,49 (19H, m), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz), 1,19 (3H, s), 1,04 (3H, s), 0,70-0,60 (1H, m).

35 Espectro de masas (FAB, m/z): 907 [M+]. (Ejemplo de Referencia 14)

2-Cloro-5-(metilsulfonil)pirimidin

A una solución de 80 mg (0,50 mmol) de 2-cloro-5-metiltiopirimidina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 36, en 2,5 ml de diclorometano, se le añadieron 264 mg (1,0 mmol) de ácido 3-cloroperbenzoico (pureza: 65 %) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después de la finalización de la reacción, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con 1,5 mol/l de una solución acuosa de sulfito sódico y se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 70/30-40/60 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 80 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 82 %).

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9,11 (2H, s), 3,19 (3H, s).

#### (Eiemplo de Referencia 15)

4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

15 A 1,21 g (1,79 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, se le añadieron 0,90 g (5,7 mmol) de 2-bromopirimidina, 1,0 ml (5,9 mmol) de diisopropiletilamina y 20 ml de terc-butanol, y la solución de reacción se agitó a 65 °C durante 2,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 20 una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió n-hexano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 1,17 q del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 87 %). Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  ppm: 8,22 (2H, d, J = 5 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 46 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 6,39 (1H, t, J = 5 Hz), 4,85 (1H, t, J = 5 Hz), 25 4,81-4,72 (1H, m), 4,80 (1H, d, J = 11 Hz), 4,56-4,44 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 11 Hz), 3,77 (3H, s), 3,26-3,10 (1H, m), 2,90-2,56 (4H, m), 2,32-2,02 (4H, m), 2,00-1,31 (10H, m), 1,17 (3H, s), 1,04 (3H, s), 0,74-0,62 (1H, m). Espectro de masas (CI, m/z): 753 [(M+1)+].

## (Ejemplo de Referencia 16)

30

4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

A una solución de 1,00 g (1,48 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, en 5 ml de 1-metil-2-pirrolidona, se le añadieron 0,23 g (1,6 mmol) de 2-cloro-5-formil pirimidina y 265 µl (1,78 mmol) de diazabicicloundeceno, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadieron a la misma, 0,023 g (0,16 mmol) de 2-cloro-5-formil pirimidina y la solución de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 0,58 horas. Además, se añadieron a la misma, 0,023 g (0,16 mmol) de 2-cloro-5-formil pirimidina y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 40/10 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 1,00 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (rendimiento: 87 %).

Espectro de RMN  $^1$ H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9,71 (1H, s), 8,65 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9 Hz), 7,16 (1H, d, J = 48 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9 Hz), 5,03-4,91 (1H, m), 4,83 (1H, t, J = 5 Hz), 4,81 (1H, d, J = 11 Hz), 4,77-4,67 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 11 Hz), 3,79 (3H, s), 3,25-3,09 (1H, m), 2,92-2,74 (2H, m), 2,84 (1H, d, J = 17 Hz), 2,65 (1H, d, J = 17 Hz), 2,34-1,46 (14H, m), 1,19 (3H, s), 1,03 (3H, s), 0,79-0,68 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 780 [M $^+$ ].

#### 20 (Ejemplo de Referencia 17)

5

10

25

30

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-[5-(hidroximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

A una solución de 500 mg (0,64 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formy 1 pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 16, en una mezcla de 5 ml de etanol y 5 ml de tetrahidrofurano, se le añadieron 12 mg (0,32 mmol) de borohidruro sódico en refrigeración con hílelo y la solución de reacción se agitó en condiciones de refrigeración con hielo durante 0,83 horas. Después de la finalización de la reacción, el disolvente se destiló a presión reducida y se añadieron ácido clorhídrico 1 N y una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico en orden, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida para proporcionar 0,52 g del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (rendimiento: cuantitativo).

Rotación óptica específica:  $[\alpha]_D^{28}$  =-125 ° (C = 0,600, cloroformo). Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,25 (2H, s), 7,62 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9 Hz), 7,15 (1H, d, J = 47 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9 Hz), 4,85-4,74 (1H, m), 4,83 (1H, t, J = 5 Hz), 4,81 (1H, d, J = 11 Hz), 4,57-4,44 (3H, m), 4,39 (1H, d, J = 11 Hz), 3,79 (3H, s), 3,25-3,08 (1H, m), 2,90-2,59 (4H, m), 2,33-2,06 (4H, m), 2,01-1,42 (11H, m), 1,19 (3H, s), 1,03 (3H, s), 0,72-0,62 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 782 [M<sup>+</sup>].

## 40 (Ejemplo de Referencia 18)

2-{1-[5-(Ciclohex-1-eno-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

A 97 mg (0,12 mmol) de (-)-2-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 11, se le añadieron 114 mg (1,19 mmol) de terc-butoxi sodio, 26 mg (0,055 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 3,4 mg (0,015 mmol) de acetato de paladio, 3 ml de tolueno, 1,5 ml de terc-butanol y 100 µl (0,471 mmol) del pinacol éster del ácido ciclohexenilborónico en una atmósfera de argón, y la solución de reacción se agitó a 120 °C durante 5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se combinó con el residuo que se obtuvo realizando reacciones similares realizando reacciones similares usando 99 mg (0,12 mmol) de (-)-2-[1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, y se sometieron a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 100/0-95/5-92/8-88/12 (V/V)], y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 80 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 41 %). Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  ppm: 8,27 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 9 Hz), 7,17 (1H, d, J = 45 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 6,02-5,91 (1H, m), 4,85 (1H, t, J = 5 Hz), 4,81-4,70 (1H, m), 4,80 (1H, d, J = 11 Hz), 4,54-4,44 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 11 Hz), 3,77 (3H, s), 3,26-3,10 (1H, m), 2,91-2,54 (4H, m), 2,39-1,46 (22H, m), 1,17 (3H, s), 1,04 (3H, s), 0,74-0,61 (1H, m).

## 20 (Ejemplo de Referencia 19)

5

10

15

25

30

4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(1-hidroxi-2-metilpropil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

A una solución de 213 mg (0,273 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 16, en 5 ml de tetrahidrofurano, se añadieron 0,5 ml (0,5 mmol) de una solución 1,0 mol/l de bromuro de isopropil magnesio-tetrahidrofurano en una atmósfera de gas argón y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después, se añadieron adicionalmente 0,5 ml (0,5 mmol) de una solución 1,0 mol/l de bromuro de isopropil magnesio-tetrahidrofurano y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa de cloruro de amonio y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a

cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 85/15-80/20 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 174 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 77 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  ppm: 8,18 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 45 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 4,85 (1H, t, J = 5 Hz), 4,81-4,71 (1H, m), 4,80 (1H, d, J = 11 Hz), 4,54-4,45 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 11 Hz), 4,19 (1H, d, J = 7 Hz), 3,77 (3H, s), 3,26-3,10 (1H, m), 2,89-2,57 (4H, m), 2,29-1,44 (16H, m), 1,17 (3H, s), 1,04 (3H, s), 0,97 (3H, d, J = 7 Hz), 0,79 (3H, d, J = 7 Hz), 0,72-0,63 (1H, m).

(Ejemplo de Referencia 20)

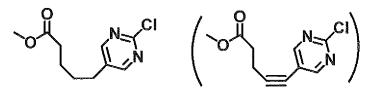
5

15

20

25

### 10 5-(2-Cloropirimidin-5-il)pentanoato de metilo



A una solución de 500 mg (2,58 mmol) de 5-bromo-2-cloropirimidina en 10 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadieron 397 mg (3,54 mmol) de 4-pentinoato de metilo, que se sintetizó por el procedimiento descrito en W. D. Wulff y col., Journal of the American Chemical Society, 1988, Vol. 110, pp. 7419-7434, 49 mg (0,26 mmol) de yoduro de cobre, 149 mg (0,129 mmol) de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) y 5,0 ml de trietilamina, y la solución de reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 93/7-75/25 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 347 mg (rendimiento: 60 %) de 5-(2-cloropirimidin-5-il)-4-pentinoato de metilo.

A una solución de 337 mg (1,50 mmol) de 5-(2-cloropirimidin-5-il)-4-pentinoato de metilo obtenido anteriormente en 7 ml de acetato de etilo, se le añadieron 70 mg de paladio al 10 %-carbono y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas en una atmósfera de gas hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y después el disolvente se destiló a presión reducida para proporcionar 177 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 52 %).

Espectro de RMN  $^1$ H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,46 (2H, s), 3,68 (3H, s), 2,63 (2H, t, J = 7 Hz), 2,36 (2H, t, J = 7 Hz), 1,74-1,63 (4H, m).

30 Espectro de masas (EI, m/z): 228 [M+].

#### (Ejemplo de Referencia 21)

4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(etoximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

A una solución de 78 mg (0,10 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-[5-(hidroximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 17, en 2 ml de diclorometano, se le añadieron 340 µl (2,0 mmol) de diisopropiletilamina y 77 µl (1,0 mmol) de cloruro de metanosulfonilo, y se añadieron a la misma inmediatamente después de la iniciación de la agitación, 2 ml de etanol a temperatura ambiente y la solución de

reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 0,25 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 98/2-70/30 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 68 mg del compuesto del título en forma de una espuma (rendimiento: 85 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,22 (2H, s), 7,62 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9 Hz), 7,15 (1H, d, J = 48 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9 Hz), 4,87-4,73 (2H, m), 4,81 (1H, d, J = 11 Hz), 4,5 6-4,46 (1H, m), 4,38 (1H, d, J = 11 Hz), 4,28 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,48 (2H, c, J = 7 Hz), 3,24-3,08 (1H, m), 2,91-2,59 (4H, m), 2,31-2,05 (4H, m), 2,02-1,47 (10H, m), 1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 1,19 (3H, s), 1,03 (3H, s), 0,70-0,60 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 810 [M $^{+}$ I].

### (Ejemplo de Referencia 22)

5

10

15

20

25

4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-{1-[5-(metoximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo de Referencia 21 excepto porque se usó metanol en lugar de etanol, y a partir de 72 mg (0,092 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-[5-(hidroximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 17, se obtuvieron 48 mg del compuesto del título en forma de una espuma (rendimiento: 66 %).

Espectro de RMN  $^1$ H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $^5$  ppm: 8,19 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 48 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 4,89-4,72 (1H, m), 4,85 (1H, t, J = 5 Hz), 4,80 (1H, d, J = 11 Hz), 4,56-4,46 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 11 Hz), 4,20 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,24-3,09 (1H, m), 2,89-2,58 (4H, m), 2,29-2,03 (4H, m), 2,00-1,46 (10H, m), 1,17 (3H, s), 1,04 (3H, s), 0,72-0,63 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 796 [M $^+$ ].

# (Ejemplo de Referencia 23)

4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(propan-2-iloxi)metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo de Referencia 21 excepto porque se usó isopropanol en lugar de etanol, y a partir de 78 mg (0,10 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-[5-(hidroximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 17, se obtuvieron 54 mg del compuesto del título en forma de una espuma (rendimiento: 65 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz, CDCI<sub>3</sub>)  $^{5}$ ppm: 8,22 (2H, s), 7,62 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9 Hz), 7,15 (1H, d, J = 48 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9 Hz), 4,86-4,72 (1H, m), 4,82 (1H, t, J = 5 Hz), 4,81 (1H, d, J = 11 Hz), 4,55-4,46 (1H, m), 4,38 (1H, d, J = 11 Hz), 4,28 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,64 (1H, dq, J = 6, 6 Hz), 3,22-3,08 (1H, m), 2,91-2,60 (4H, m), 2,31-2,05 (4H, m), 2,01-1,46 (10H, m), 1,19 (3H, s), 1,18 (6H, d, J = 6 Hz), 1,03 (3H, s), 0,70-0.59 (1H, m).

Espectro de masas (EI, m/z): 824 [M<sup>+</sup>].

## (Ejemplo de Referencia 24)

4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(2-metilpropoxi)metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

15

20

25

5

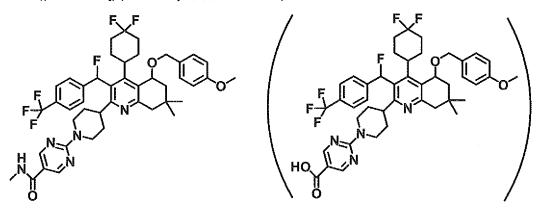
10

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo de Referencia 21 excepto porque se usó isobutanol en lugar de etanol, y a partir de 78 mg (0,10 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-[5-(hidroximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 17, se obtuvieron 59 mg del compuesto del título en forma de una espuma (rendimiento: 70 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $^{5}$  ppm: 8,22 (2H, s), 7,62 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9 Hz), 7,15 (1H, d, J = 47 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9 Hz), 4,86-4,73 (2H, m), 4,81 (1H, d, J = 11 Hz), 4,57-4,47 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 11 Hz), 4,27 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,23-3,08 (1H, m), 3,17 (2H, d, J = 7 Hz), 2,91-2,59 (4H, m), 2,32-2,06 (4H, m), 1,99-1,49 (11H, m), 1,19 (3H, s), 1,03 (3H, s), 0,89 (6H, d, J = 7 Hz), 0,71-0,61 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 838 [M $^{+}$ ].

## (Ejemplo de Referencia 25)

4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-{1-[5-(metilcarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolina



30

A 391 mg (0,501 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formil pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 16, se le añadieron 3,0 ml de tetrahidrofurano, 1,5 ml de *terc*-butanol, 0,6 ml de

agua, 1,2 ml de 2-metil-2-buteno, 391 mg (2,50 mmol) de dihidrogenofosfato sódico y 226 mg (2,50 mmol) de clorito sódico, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida para proporcionar 465 mg del producto en bruto de 2-[1-(5-Carboxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina.

A una solución de 70 mg del producto en bruto obtenido en 0,5 ml de tetrahidrofurano, se le añadieron 21 mg (0,13 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 0,5 ml de aproximadamente una solución acuosa al 40 % de metilamina a esta solución de reacción y la solución de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida para proporcionar el producto en bruto del compuesto del título.

Espectro de RMN  $^{1}$ H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $^{5}$  ppm: 8,61 (2H, s), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9 Hz), 7,16 (1H, d, J = 47 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9 Hz), 5,88-5,79 (1H, m), 4,91-4,76 (2H, m), 4,81 (1H, d, J = 11 Hz), 4,64-4,57 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 11 Hz), 3,79 (3H, s), 3,22-3,10 (1H, m), 2,97 (3H, d, J = 5 Hz), 2,89-2,59 (4H, m), 2,32-1,49 (14H, m), 1,19 (3H, s), 1,03 (3H, s), 0,73-0,64 (1H, m).

(Ejemplo de Referencia 26)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

2-Cloro-5-(4,4,4-trifluorobutil)pirimidina

Una solución de 1,2 g (2,4 mmol) de yoduro de (3,3,3-trifluoropropil)trifenilfosfonio, que se sintetizó por el procedimiento descrito en M. Zhang y col., Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters, 2007, Vol. 17, pp. 2401-2403, en 16 ml de tetrahidrofurano se enfrió a 0 °C y se añadieron a la misma, 1,6 ml (2,6 mmol) de una solución 1,7 N de n-butillitio/n-hexano, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a 0 °C de nuevo y después se añadió una solución de 0,31 g (2,2 mmol) de 2-cloropirimidin-5-carbaldehído en 4 ml de tetrahidrofurano a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 100/0-80/20 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 0,17 g de 2-cloro-5-(4,4,4-trifluoro-1-buten-1-il) pirimidina.

A una solución de 0,17 g (0,78 mmol) de 2-cloro-5-(4,4,4-trifluoro-1-buten-1-il) pirimidina obtenida anteriormente en 7 ml de etanol, se le añadieron 35 mg de paladio al 10 %-carbono, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos en una atmósfera de gas hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y después el disolvente se destiló a presión reducida para proporcionar 0,14 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 30 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,49 (2H, s), 2,72 (2H, t, J = 8 Hz), 2,23-2,09 (2H, m), 1,99-1,87 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 27)

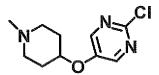
4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(1-hidroxi-3-metilbutil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

A una solución de 294 mg (0,377 mmol) de 4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 16, en 5 ml de tetrahidrofurano, se le añadieron 0,5 ml (0,5 mmol) de una solución 1,0 mol/l de bromuro de isobutilmagnesio-tetrahidrofurano en una atmósfera de gas argón, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,17 hora. Después, se añadió adicionalmente a la misma, 1,0 ml (1,0 mmol) de una solución de 1,0 mol/l de bromuro de isobutilmagnesio-tetrahidrofurano y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,33 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después el disolvente se destiló a presión reducida para proporcionar 328 mg del compuesto del título en forma de una espuma (rendimiento: cuantitativo).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  ppm: 8,22 (2H, s), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 47 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 4,91-4,72 (1H, m), 4,85 (1H, t, J = 5 Hz), 4,80 (1H, d, J = 11 Hz), 4,61-4,43 (2H, m), 4,39 (1H, d, J = 11 Hz), 3,77 (3H, s), 3,25-3,11 (1H, m), 2,89-2,57 (4H, m), 2,31-2,02 (4H, m), 1,99-1,42 (14H, m), 1,17 (3H, s), 1,04 (3H, s), 0,93 (6H, d, J = 6 Hz), 0,73-0,63 (1H, m). Espectro de masas (Cl, m/z): 839 [(M+1)†].

(Ejemplo de Referencia 28)

2-Cloro-5-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]pirimidina



20

25

5

10

15

A una solución de 100 mg (0,766 mmol) de 4-hidroxi-1-metil piperidina en 1,5 ml de tetrahidrofurano, se le añadieron 155 mg (1,53 mmol) de ácido di-*terc*-butil azocarboxílico, 402 mg (1,53 mmol) de trifenilfosfina y 0,170 ml (1,53 mmol) de 2-cloro-5-hidroxipirimidina, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, se añadió acetato de etilo a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1 N. Se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico a la fase acuosa para hacer su pH 10 y después la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida para proporcionar 152 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 87 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,22 (2H, s), 4,33 (1H, tt, J = 7,5, 3,8 Hz), 2,65-2,57 (2H, m), 2,30-2,22 (5H, m), 2,01-1,93 (2H, m), 1,85-1,75 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 29)

4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

A una solución de 100 mg (0,155 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, en 0,6 ml de isopropanol, se le añadieron 71 mg (0,31 mmol) de 2-cloro-5-[(1-metil piperidin-4-il)oxi]pirimidina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 28, y 0,60 ml (0,33 mmol) de N,N-diisopropiletilamina, y la solución de reacción se agitó a 160 °C durante 30 minutos mientras se irradiaban microondas usando un reactor de microondas (nombre del producto: Initiator, fabricado por Biotage). Después de la finalización de la reacción, el disolvente de la solución de reacción se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 100/0-20/80 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 102 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro que contenía 16 mg de 2-cloro-5-[(1-metil piperidin-4-il)oxi]pirimidina como impurezas (rendimiento: 64 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,03 (2H, s), 7,62 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 9 Hz), 7,16 (1H, d, J = 47 Hz), 6,88 (2H, d, J = 9 Hz), 4,88-4,77 (2H, m), 4,73-4,62 (1H, m), 4,45-4,32 (2H, m), 4,05-3,95 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,22-3,10 (1H, m), 2,93-2,57 (6H, m), 2,37-1,52 (23H, m), 1,20 (3H, s), 1,04 (3H, s), 0,73-0,60 (1H, m).

(Ejemplo de Referencia 30)

5

10

15

30

2-Cloro-5-{[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}pirimidina

- Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo de Referencia 28 excepto porque se usó (3S)-1-metil-3-pirrolidinol en lugar de 1-metil-4-piperidinol, y a partir de 100 mg (0,766 mmol) de 2-cloro-5-hidroxipirimidina, se obtuvieron 164 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: cuantitativo). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,25 (2H, s), 4,89-4,84 (1H, m), 2,93-2,86 (2H, m), 2,78 (1H, dd, J = 11,0, 5,9 Hz), 2,45-2,34 (5H, m), 2,05-1,97 (1H, m).
- 25 (Ejemplo de Referencia 31)
  - 2-Cloro-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidina

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo de Referencia 28 excepto porque se usó 3,3,3-trifluoro-1-propanol en lugar de 1-metil-4-piperidinol, y a partir de 100 mg (0,693 mmol) de 2-cloro-5-hidroxipirimidina, 144 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 92 %). Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,33 (2H, s), 4,30 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,74-2,64 (2H, m).

(Ejemplo de Referencia 32)

2-Cloro-5-(difluorometoxi)pirimidina

A una solución de 93 mg (0,71 mmol) de 4-hidroxi-1-metil piperidina en 1,0 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 0,28 g (0,86 mmol) de carbonato de cesio y 0,32 mg (2,2 mmol) de clorodifluoroacetato de metilo, y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía preparativa de capa fina [n-hexano/acetato de etilo = 75/25 (V/V)] para proporcionar 55 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 43 %). Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,53 (2H, s), 6,62 (1H, t, J = 71 Hz).

## 10 (Ejemplo de Referencia 33)

5

15

20

25

2-Cloro-5-[(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi]pirimidina

A una solución de 9,50 g (72,8 mmol) de 2-cloro-5-hidroxipirimidina en 100 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadieron 26,1 g (80,1 mmol) de carbonato de cesio y 24,3 g (102 mmol) de 5-(metanosulfoniloximetil)-2,2, 5-trimetil-1,3-dioxano, que se sintetizó por el procedimiento descrito en V. W. Gash, Journal of Organic Chemistry, 1972, Vol. 37, pp. 2197-2201, y la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 24 horas. Después de la finalización de la reacción, el material insoluble se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo, y después se añadió una solución acuosa 0,5 N de hidróxido sódico al filtrado y se realizó la separación. La fase acuosa obtenida se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron, se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico en orden y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. Se añadió tolueno se añadió al residuo obtenido, y el precipitado se obtuvo por filtración y se lavó con tolueno y n-heptano para proporcionar 6,00 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 30 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 8,34 (2H, s), 4,16 (2H, s), 3,73 (4H, s), 1,47 (3H, s), 1,41 (3H, s), 0,94 (3H, s).

## (Ejemplo de Referencia 34)

4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

A una solución de 599 mg (0,887 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, en 8 ml de tolueno, se le añadieron 242 mg (0,887 mmol) de 2-cloro-5-[(2,2, 5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi]pirimidina, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de

Referencia 33, 128 mg (1,33 mmol) de *terc*-butoxi sodio, 26 mg (0,044 mmol) de bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) y 63 mg (0,089 mmol) de 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno, y la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 21 horas en una atmósfera de argón. Después de la finalización de la reacción, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico se vertieron en la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo =4/1 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 120 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (rendimiento: 15 %).

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,04 (2H, s), 7,61 (2H, d, J = 8 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9 Hz), 7,14 (1H, d, J = 47 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9 Hz), 4,82 (1H, t, J = 4 Hz), 4,81 (1H, d, J = 11 Hz), 4,70-4,60 (1H, m), 4,43-4,33 (1H, m), 4,38 (1H, d, J = 11 Hz), 3,95 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,76 (2H, d, J = 12 Hz), 3,65 (2H, d, J = 12 Hz), 3,23-3,08 (1H, m), 2,91-2,61 (4H, m), 2,32-1,50 (14H, m), 1,45 (3H, s), 1,40 (3H, s), 1,19 (3H, s), 1,03 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.70-0.60 (1H, m).

15 Espectro de masas (EI, m/z): 910 [M<sup>+</sup>].

(Ejemplo de Referencia 3 5)

5

2-Cloro-5-[3-(metoxicarbonil)fenil]pirimidina

A una solución de 1,93 g (10,0 mmol) de 2-cloro-5-bromopirimidina en 30 ml de tolueno, se le añadieron 4,12 g (30,0 mmol) de carbonato potásico, 1,89 g (10,5 mmol) de ácido 3-(metoxicarbonil)fenilborónico y 1,0 g (0,87 mmol) de *tetraquis*(trifenilo fosfina)paladio (0), y la solución de reacción se agitó a 110 °C durante 10,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico en orden y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 95/5-0/100 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 0,37 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento: 14 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $^{5}$  ppm: 8,87 (2H, s), 8,25 (1H, t, J = 2 Hz), 8,16 (1H, dt, J = 8, 2 Hz), 7,75 (1H, ddd, J = 8, 2, 1 Hz), 7,62 (1H, t, J = 8 Hz), 3,98 (3H, s).

30 Espectro de masas (CI, m/z): 249 [(M +1)+].

(Ejemplo de Referencia 36)

2-Cloro-5-metiltiopirimidina

Una solución de 1,00 g (5,17 mmol) de 5-bromo-2-cloropirimidina y 551 µl (6,20 mmol) de disulfuro de dimetilo en 26 ml de tetrahidrofurano se enfrió a-78 °C y se añadieron a la misma, 1,89 ml (5,17 mmol) de una solución 2,73 N de n-butillitio/n-hexano, y la solución de reacción se agitó durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro, y después el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 90/10 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 149 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 18 %).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,49 (2H, s), 2,54 (3H, s).

(Ejemplo de Referencia 37)

45 (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-((R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)pip-eridin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina

## (37-1) Preparación del compuesto del título

5

10

35

A 501 mg (0,742 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se obtuvo por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, se le añadieron 113 mg (0,743 mmol) de ácido (R)-D-(-)-mandélico, 255 µl (1,46 mmol) de diisopropiletilamina y 5 ml de cloruro de metileno. Después, se añadieron 143 mg (0,746 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a la solución de reacción y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Además, se añadieron 143 mg (0,746 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 133 mg (1,09 mmol) de 4-dimetilaminopiridina a la solución de reacción y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Se añadió agua a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Después del secado con sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 80/20 (V/V)] para proporcionar 156 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 26 %).

Espectro de RMN  $^{1}$ H (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm: 7,61,7,54 (total 2H, cada d, J = 8 Hz), 7,42-6,98 (10H, m), 6,85 (2H, d, J = 8 Hz), 5,11 (1H, d, J = 6 Hz), 4,88-4,28 (2H, m), 4,80, 4,78 (total 1H, cada d, J = 10, 11 Hz), 4,71,4,66 (total 1H, cada d, J = 6, 7 Hz), 4,38, 4,37 (total 1H, cada d, J = 11 Hz), 3,76 (3H, s), 3,63-3,53, 3,45-3,34 (total 1H, cada m), 3,24-3,05 (1H, m), 2,91-2,39 (4H, m), 2,29-2,06 (3H, m), 2,01-1,43 (11H, m), 1,19 (3H, s), 1,06,1,05 (total 3H, cada s), 0,76-0,58 (1H, m).

20 Espectro de masas (APCI POSITIVE, m/z): 809 [(M+1)+].

(37-2) Determinación de la configuración absoluta del compuesto del título

Se añadieron 800 µl de metanol a 3,5 mg del compuesto del título obtenido en el Ejemplo de Referencia (37-1) y se disolvió y después se evaporó lenta y naturalmente para proporcionar un monocristal con forma de aguja. Se realizó análisis de estructura cristalina de rayos X para el monocristal obtenido.

Los datos de intensidad de difracción se recogieron en corriente de aire a temperatura extremadamente baja (-150 °C) usando un aparato para analizar la estructura de rayos X monocristalina, Rigaku R-AXIS RAPID. Después de la determinación de la estructura con el procedimiento directo usando software Crystal Structure, el refinamiento de la estructura se realizó con un procedimiento de mínimos cuadrados de matriz completa, en el que la temperatura de los no átomos de hidrógeno fue anisotrópica y el factor de temperatura de un átomo de hidrógeno fue isotrópico.
Los datos cristalográficos obtenidos fueron C<sub>46</sub>H<sub>50</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, M<sub>w</sub> = 808,90, sistema monocíclico, grupo espacial P2<sub>1</sub>, a = 6,24540 (19) A, b = 22,2621 (7) A, c = 14,9460 (4) A, β = 90,3970 (19)°, V = 2077,97 (11) A³, Z = 2 y D<sub>calc</sub> = 1,293 g/cm³. Se obtuvo un valor final de R de 0,0599 para 24045 reflexiones.

A partir del hecho de que la configuración absoluta del carbono asimétrico de la parte del ácido mandélico introducida en el compuesto era de la configuración R, se determinaron las configuraciones absolutas de los otros carbonos asimétricos del compuesto del título. La configuración absoluta del carbono en la posición 5 de 5,6,7,8-tetrahidroquinolina era de la configuración S y la configuración absoluta del carbono en la posición 1 del grupo [4-(trifluorometil)fenil]metilo era de la configuración S y la fórmula estructural química que incluye las configuraciones absolutas del compuesto del título eran como se muestran anteriormente.

El nombre del compuesto y la fórmula estructural química que incluye las configuraciones absolutas de cada compuesto de los Ejemplos y los Ejemplos de Referencia son como se muestran en la Tabla 1 (Tablas 1-1 a 1-18) descritas a continuación. Las configuraciones absolutas en la fórmula estructural química descrita a continuación son las mismas que las mostradas en la fórmula general (I-1) descrita anteriormente.

# [Tabla 1]

[Tabla 1-1]

Ejemplo/ Ejemplo	[1808 1-1]	
de Referencia Nº	Nombre del compuesto	Fórmula Estructural
Ejemplo 1	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4- (trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-2-[1-(pirimidin-2- il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F <sub>3</sub> C N
Ejemplo 2	(5S)-2-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 3	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-2-[1-(5-metoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7- dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F <sub>3</sub> C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
Ejemplo 4	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4- (trifluorometil)fenil] metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2- il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F <sub>3</sub> C
Ejemplo 5	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4- (trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(morfolin-4- il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F N N N N N N N N N N N N N N N N N N N

[Tabla 1-2]

	[Tabla 1-2]	
Ejemplo 6	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(piperidin-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	Z
Ejemplo 7	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-(1-{5-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	E N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
Ejemplo 8	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	DH D
Ejemplo 9	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(tiomorfolin-4-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}- 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	H.IIIII
Ejemplo 10	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(1,1-dioxidetiomorfolin-4-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	L L N N N N N N N N N N N N N N N N N N

[Tabla 1-3]

	[Tabla 1-3]	
Ejemplo 11	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-2-{1-[5-(4-hidroxipiperidin-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 12	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(propan-2-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F OH
Ejemplo 13	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-etoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	E N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
Ejemplo 14	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(propan-2-iloxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	E N
Ejemplo 15	(55)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-2-{1-[5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	L L L L L L L L L L L L L L L L L L L

[Tabla 1-4]

	[Tabla 1-4]	
Ejemplo 15 Intermedio	(5S)-2-{1-[5-(2-{[terc-Butil(dimetil)s ilil]oxi}etoxipirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin 5-ol	TBSO OH
Ejemplo 16	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-pentilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F N N N
Ejemplo 17	(55)-2-[1-(5-Cianopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	E F OH
Ejemplo 18	(5S)-2-{1-[5-(Ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F <sub>3</sub> C N
Ejemplo 19	(5S)-2-[1-(5-Ciclopropilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F <sub>3</sub> C N

[Tabla 1-5]

	[Tabla 1-5]	
Ejemplo 20	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-2-[1-[5-(hidroximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
Ejemplo 20 Intermedio	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-2-[1-[5-(hidroximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	F PMB
Ejemplo 21	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(2-metilpro poxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F <sub>3</sub> C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
Ejemplo 22	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F <sub>3</sub> C
Ejemplo 23	(5S)-2-{1-[5-(4-Carboxibutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	HO N

[Tabla 1-6]

	[Tabla 1-6]	
Ejemplo (23-1)	(5S)-2-{1-[5-(4-Etoxicarbonilbutoxi)p yrimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 24	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(2-metilpropil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F <sub>3</sub> C OH
Ejemplo 25	(5S)-2-{1-[5-(4-Carboxibutil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclo hexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F F N N N N N N N N N N N N N N N N N N
Ejemplo 26	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(etoximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F <sub>3</sub> C N
Ejemplo 27	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-2-{1-[5-(metoximetil)pirimidin-2-il] piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F <sub>3</sub> C N

[Tabla 1-7]

	[Tabla 1-7]	
Ejemplo 28	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(propan-2-iloxi)m etil]pirimidin-2- il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 29	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(2-metilpropoxi)metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F <sub>3</sub> C N
Ejemplo 30	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(metilcarbamoil) pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	E NOH
Ejemplo 31	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(dimetilcarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-t etrahidroquinolin-5-ol	F F N N N N N N N N N N N N N N N N N N
Ejemplo 32	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)pirimidin-2-il] piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	

[Tabla 1-8]

	[Tabla 1-8]	
Ejemplo 33	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(4,4,4-trifluorobutil)pirimidin-2-il] piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F P P P P P P P P P P P P P P P P P P P
Ejemplo 34	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(1E)-3-metilbut-1-en-1-il]pirimidin-2- il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F <sub>3</sub> C N
Ejemplo 35	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	E IIII
Ejemplo 36	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-2-{1-(5-{[(2-hidroxietil)(metil)amino]metil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	E F P P P P P P P P P P P P P P P P P P
Ejemplo (36-1)	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-2-[1-(5-formilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8- tetrahidroquinolin-5-ol	OHC OH

[Tabla 1-9]

	[1abia 1-9]	
	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-2-[1-(5-{[(2S)-2-hidroxipropil] oxi}pirimidin-2-il) piperidin-4-il]-7, 7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F. HO
Ejemplo 37 Intermedio	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[(2S)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]oxil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	E F OH
Ejemplo 38	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(1-metil piperidin-4-il)oxi] pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin5-ol	E P OH
Ejemplo 39	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(2S)-2,3-dihidroxipropil] oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	E-IIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIIII
Ejemplo 39 Intermedio	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}pirimidin-2-ilpiperidin-4-il]-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F <sub>3</sub> C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N

[Tabla 1-10]

	[Tabla 1-10]	
Ejemplo 40	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(2R)-2,3-dihidroxipropi]oxi} pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F <sub>3</sub> C HOOH
Ejemplo 41	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}pirimidin-2-il)piperidin e-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
Ejemplo 42	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-2-[1-(5-{[(2R)-2-hidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 43	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-2-{1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F <sub>3</sub> C N N HO
Ejemplo 44	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-2-{1-[5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	HO H

[Tabla 1-11]

	[Tabla 1-11]	
Ejemplo 44 Intermedio	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[ 5-(2-etoxi-2-oxoetoxi)pirimidin-2-iripiperidin-4-il)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 45	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[3-(metilsulfonil)propoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F <sub>3</sub> C N
Ejemplo 46	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluoro-metil)fenil]metil}-2-{1-[5-(3-hidroxipropoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
Ejemplo 46 Intermedio	(5S)-2-{1-[5-(3-{[terc-Butil)(dimetil)silil]oxi}propoxi) pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3- {(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8- tetrahidroquinolin-5-ol	FE NO
Ejemplo 47	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4- (trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(3,3,3- trifluoropropoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8- tetrahidroquinolin-5-ol	" " " " " " " " " " " " " " " " " " "

[Tabla 1-12]

	[Tabla 1-12]	
Ejemplo 48	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 49	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F <sub>3</sub> C OH
Ejemplo 50	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metil propoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F <sub>3</sub> C N OH
Ejemplo 51	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro [4-(trifluorometil) fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[metil(metilsulfonil)amino] metil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
Ejemplo 52	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[metil](propano-2-ilsulfonil) amino]metil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F F N N N N N N N N N N N N N N N N N N

[Tabla 1-13]

[Tabla 1-13]				
Ejemplo 53	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-metiltiopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	E E E S		
Ejemplo 54	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(metilsulfonil)pirimidin-2-il] piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol			
Ejemplo 55	(5S)-2-{1-[5-(3-Carboxifenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F <sub>3</sub> C N		
Ejemplo 55 Intermedio 1	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(1-{5-[3-(metoxicarbonil) fenil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	F <sub>S</sub> C PMB		
El ejemplo 55 Intermedio 2	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-2-(1-{5-[3-(metoxicarbonil)fenil]pirimidin-2-il} piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	E-Jim F-3C Z		

[Tabla 1-14]

[Tabla 1-14]				
Ejemplo 56	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-2-(1-{5-[(2-hidroxietil)(metil)a mino]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	HO N		
Ejemplo 56 Intermedio 1	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-2-(1-{5-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,5,7,8-tetrahidroquinolina	HO N		
	(5S)-2-(1-{5-[(2-Acetoxietil)(metil)amino]pirimidin-2-il} piperidin-4-il-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	F PMB		
Ejemplo 57	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-2-(1-{5-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	HO <sub>MO</sub> N N		
Ejemplo 58	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(metilamino)metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	F N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		

[Tabla 1-15]

	[Tabla 1-15]	
Ejemplo de Referencia 10	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4- (trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7- dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	F <sub>3</sub> C H
Ejemplo de Referencia 11	(5S)-2-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	F <sub>3</sub> C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
Ejemplo de Referencia 12	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-{1-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	F <sub>3</sub> C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
Ejemplo de Referencia 13	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-(1-{5-[4-(etoxicarbonil) piperidin-1-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-il-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	F F N N N N N N N N N N N N N N N N N N
Ejemplo de Referencia 15	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	F <sub>3</sub> C N

[Tabla 1-16]

[Tabla 1-16]				
Ejemplo de Referencia 16	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4- (trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formilpirimidin-2- il)piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8- tetrahidroquinolina			
Ejemplo de Referencia 17	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4- (trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-[5-(hidroximetil)pirimidin-2- il]piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8- tetrahidroquinolina	F <sub>3</sub> C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		
Ejemplo de Referencia 18	(5S)-2-{1-[5-(Ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	F <sub>3</sub> C N		
Ejemplo de Referencia 19	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4- (trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(1-hidroxi-2- metilpropil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5-[(4- metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	F <sub>3</sub> C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		
Ejemplo de Referencia 21	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(etoximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	F <sub>3</sub> C N		

[Tabla 1-17]

	[Tabla 1-17]	
Referencia 22	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-{1-[5-(metoximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	
Referencia 23	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluoro-metil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(propan-2-iloxi)metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	F <sub>3</sub> C N
Ejemplo de Referencia 24	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluoro-metil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(2-metilpropoxi)metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	F <sub>3</sub> C N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
Ejemplo de Referencia 25	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluoro-metil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-{1-[5-(metilcarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	F N N
Intermedia	(5S)-2-[1-(5-Carboxipirimidin-2-il)pipe ridin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	F F N N N N N N N N N N N N N N N N N N

[Tabla 1-18]

	[1abla 1-18]	
Ejemplo de Referencia 27	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(1-hidroxi-3-metilbutil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5-[(4-metoxibencil) oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	F <sub>3</sub> C N
Ejemplo de Referencia 29	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	
	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	F <sub>3</sub> C N

(Ejemplo de ensayo 1) Ensayo de la actividad inhibidora de la CETP (in vitro, basado en tampón)

# (1) Preparación de HDL reconstituida

Se dispusieron colesterol (1,125 μmol), fosfatidil colina (4,5 μmol) y éster de colesterilo marcado con [14C] (2,0 μCi; 40 μl) en un tubo de ensayo de vidrio y se mezclaron bien usando un vórtex, y se secaron en una corriente de gas nitrógeno de modo que se formó una película fina. La mezcla obtenida se disolvió en etanol (200 μl), y se designó como Solución A. Se tomó una solución de PBS [una solución mixta de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (30 mM), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (8,8 mM), NaCl (60 mM) y EDTA (pH 7,4; 0,67 mM); 4 ml] en un tubo y la solución de reacción se agitó vigorosamente usando un vórtex en una corriente de nitrógeno. La Solución A anteriormente descrita se inyectó cuidadosamente en esta mezcla con una jeringa y la solución de reacción se agitó vigorosamente usando un vórtex durante 5 minutos en una corriente de nitrógeno. Se añadió colato sódico (200 mM; 0,38 ml) a la mezcla obtenida y la solución de reacción se agitó durante 2 minutos. Se añadió proteína ApoA-l (3 mg) a la mezcla obtenida y la solución de reacción se agitó durante 2 minutos. La mezcla obtenida se ajustó a 5 ml con la solución de PBS y se dializó después con la solución de PBS. La mezcla obtenida se designó como HDL reconstituida.

## (2) Preparación de la lipoproteína aceptora

20

Se añadió NaBr al plasma de una persona sana y se ajustó la densidad de la mezcla a 1,019, y la mezcla se sometió a centrifugación en gradiente de densidad (40000 rpm, durante 16 horas) para eliminar la fracción con una densidad inferior a 1,019. Se añadió NaBr a la mezcla obtenida y se ajustó la densidad de la solución a 1,063, y la solución se sometió a centrifugación en gradiente de densidad (40000 rpm, 18 horas) para proporcionar la fracción que consistía en IDL (lipoproteína de densidad intermedia) y LDL (1,019 < densidad < 1,063). La fracción obtenida se dializó con la solución de PBS. La mezcla obtenida se designó como lipoproteína aceptora.

### (3) Medida de la actividad inhibidora de la CETP

Una proteína CETP humana recombinante (fabricada por Roar Biomedical Inc.; 4,5 ng), la lipoproteína aceptora descrita en el apartado (2) anterior (32,5 μg) y 5,5'-ditio-bis-(ácido 2-nitrobenzoico) (7 mM, 15 μl) se dispusieron en una placa de 96 pocillos y la cantidad total de la mezcla se ajustó a 48,5 μl con la solución de PBS. El compuesto de ensayo [solución en DMSO (concentración: 0,15, 0,5, 1,5, 5, 15, 50, 150 y 500 μM; 1,5 μl] se añadió a cada pocillo y la mezcla se incubó en un baño termostático a 37 °C durante 60 minutos. La HDL reconstituida (50 μl) descrita en el apartado (1) anterior se añadió a cada pocillo y la mezcla se hizo reaccionar en un baño termostático a 37 °C durante 60 minutos. La placa de 96 pocillos se colocó sobre hielo y se añadió un reactivo de precipitación [una solución mixta de cloruro magnésico (60 mM) y 0,1 % de sulfato de dextrano [1/1(v/v)]; 15 μl] a cada pocillo, y a continuación la mezcla se dejó reposar sobre hielo durante 15 minutos. La solución de reacción (80 μl) en cada pocillo se movió a una placa de filtro y se centrifugó a 1500 rpm durante 1 minuto, y el filtrado que pasó a través del filtro se designó como la fracción HDL y se midió la radiactividad de la misma con un contador de centelleo. La disminución del porcentaje de radiactividad en el caso en el que el compuesto de ensayo se añadió en comparación con el caso en el que el compuesto de ensayo no se añadió se designó como el porcentaje de inhibición de la CETP. El valor de Cl<sub>50</sub> se calculó a partir del porcentaje de inhibición de la CETP.

#### (4) Resultados

5

10

15

Los resultados del ensayo del compuesto de la presente invención se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 2]		
Ejemplo Nº	CI <sub>50</sub> (nM)	
1	83	
2	150	
3	51	
4	73	
5	250	
6	66	
8	19	
9	122	
10	49	
11	46	
12	103	
13	92	
14	97	
15	37	
16	243	
17	217	
18	177	
19	198	
20	255	
21	99	
22	111	
23	37	
24	54	

(continuación) Ejemplo № Cl50 (nM)		
25	19	
26	45	
27	40	
28	78	
29	62	
30	32	
31	29	
32	19	
33	48	
34	54	
35	88	
36	35	
37	25	
38	10	
39	32	
40	11	
41	16	
42	22	
43	9	
44	21	
45	13	
46	16	
47	31	
48	42	
49	8	
50	13	
51	6	
52	6	
53	34	
54	32	
55	59	
56	28	
57	33	

El compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad inhibidora de la CETP en el presente ensayo y

es útil como medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la hipercolesterolemia de las HDL, la hipercolesterolemia de las LDL, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria o similares.

(Ejemplo de ensayo 2) Ensayo de la actividad inhibidora de la CETP (in vitro, basado en plasma)

5 (1) Preparación de la lipoproteína donora

10

15

20

25

30

35

45

50

55

Se añadió NaBr al plasma humano y la densidad de la mezcla se ajustó a 1,125, y la mezcla se sometió a centrifugación en gradiente de densidad (40000 rpm, 40 horas) para eliminar la fracción con una densidad inferior a 1,125. Se añadió NaBr a la mezcla obtenida y la densidad de la mezcla se ajustó a 1,21, y la mezcla se sometió a centrifugación en gradiente de densidad (40000 rpm, 40 horas) para proporcionar la fracción que tenía la siguiente densidad: 1,125 < densidad < 1,21. La fracción obtenida se dializó con la solución de PBS. La mezcla obtenida se designó como la fracción HDL<sub>3</sub>. Se dispusieron fosfatidil colina (5 mg) y éster de colesterilo marcado con [3H] (0,5 mCi; 0,5 ml) en un tubo de ensayo de vidrio y se secaron en una corriente de nitrógeno. Se añadió solución de PBS (500 µl) a la mezcla obtenida y la mezcla se mezcló durante 30 minutos con irradiación de ondas ultrasónicas. La fracción HDL<sub>3</sub> (1,75 mg) y el suero humano con reducción de lipoproteínas (LPDS; 12 mg) se añadieron a la mezcla obtenida y la cantidad total de la mezcla se ajustó a 3,5 ml con la solución de PBS. La mezcla obtenida se incubó a 37 °C durante 48 horas. Se añadió NaBr a la mezcla obtenida y la densidad de la mezcla se ajustó a 1,063, y la mezcla se sometió a centrifugación en gradiente de densidad (40000 rpm, 18 horas) para eliminar la fracción con una densidad inferior a 1,063. Se añadió NaBr a la fracción obtenida y la densidad de la mezcla se ajustó a 1,21, y la mezcla se sometió a centrifugación en gradiente de densidad (40000 rpm, 40 horas) para proporcionar la fracción que tenía la siguiente densidad: 1,063 < densidad < 1,21. La fracción obtenida se dializó con la solución de PBS y la mezcla se designó como lipoproteína donora.

(2) Medida de la actividad inhibidora de la CETP

La lipoproteína donora descrita en el apartado (1) anterior (2 µl) y el compuesto de ensayo [solución en DMSO (concentración: 0,15, 0,5, 1,5, 5, 15, 50, 150 y 500 µM; 1 µl] se mezclaron con el plasma humano o el plasma (37 µl) recogido a partir de ratones doble transgénicos en los que se introdujeron el gen CETP y el gen Apo B humanos (en adelante, ratones Tg CETP/ApoB; J. Lipid Res., 1995, Vol. 36, pp. 1082-1091) y la mezcla se añadió a una placa de fondo en V de 96 pocillos (total 40 µl). La mezcla se mezcló ligeramente y a continuación se hizo reaccionar a 37 °C durante 2 horas. La placa de fondo en V de 96 pocillos se colocó sobre hielo y se añadió un reactivo de precipitación [una solución mixta de cloruro magnésico (200 mM) y 0,2 % de sulfato de dextrano [1/1(v/v)]; 10 µl] a cada pocillo, y a continuación la mezcla se dejó reposar sobre hielo durante 15 minutos. La solución de reacción (40 µl) de cada pocillo se movió a una placa de filtro y se centrifugó a 1500 rpm durante 1 minuto. El filtrado que pasó a través del filtro se designó como la fracción HDL y la fracción que quedó en el filtro se designó como la fracción LDL, y se midió la radiactividad de cada fracción con un contador de centelleo, respectivamente. El porcentaje de transferencia del éster de colesterilo se calculó a partir de las radiactividades de la fracción HDL y la fracción LDL antes y después de la reacción a 37 °C de acuerdo con la fórmula descrita a continuación.

Porcentaje de transferencia del éster de colesterilo (%)

= [[Radiactividad de la fracción LDL (después de la reacción)-Radiactividad de la fracción LDL (antes de la reacción)] / [Radiactividad de la fracción LDL (después de la reacción) + Radiactividad de la fracción HDL (después de la reacción)]] x 100

La disminución del porcentaje en el porcentaje de transferencia del éster de colesterilo en el caso caso en el que el compuesto de ensayo se añadió en comparación con la del caso en el que el compuesto de ensayo no se añadió se designó como el porcentaje de inhibición de la CETP. El valor de CI<sub>50</sub> se calculó a partir del porcentaje de inhibición de la CETP.

El compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad inhibidora de la CETP en el presente ensayo y es útil como medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la hipercolesterolemia de las LDL, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria o similares.

(Ejemplo de ensayo 3) Ensayo de la actividad inhibidora de la CETP (in vitro, fluorescencia, basado en plasma)

El reactivo A (73 μl) del ensayo de actividad de CETP ex vivo (RB-EVAK) fabricado por Roar Biomedical Inc. se mezcló con el reactivo B (311 μl) del mismo para preparar el reactivo C. Se mezclaron 2,5 μl del reactivo C con el plasma humano o el plasma recogido a partir de ratones Tg CETP/ApoB (46,5 μl) y la mezcla se añadió a una placa negra de 96 pocillos (Half Area, Nº 3694 fabricada por Corning). El compuesto de ensayo [solución en DMSO (concentración: 0,15, 0,5, 1,5, 5, 15, 50, 150 y 500 μM; 1 μl] se añadió a cada pocillo y la mezcla se mezcló ligeramente. La mezcla se hizo reaccionar durante 90 minutos en un baño termostático a 37 °C y se midió la intensidad de fluorescencia de la muestra en cada pocillo (longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda

de fluorescencia: 530 nm) con un lector de placas de fluorescencia (fabricado por LJL Biosystems; Analyst HT). La intensidad de fluorescencia en la reacción usando el plasma de ratones de tipo silvestre se dedujo como blanco y la disminución del porcentaje de la intensidad de fluorescencia en el caso en el que el compuesto de ensayo se añadió en comparación con la del caso en el que el compuesto de ensayo no se añadió se designó como el porcentaje de inhibición de la CETP. El valor de Cl<sub>50</sub> se calculó a partir del porcentaje de inhibición de la CETP.

El compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad inhibidora de la CETP en el presente ensayo y es útil como medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la hipercolesterolemia de las HDL, la hipercolesterolemia de las LDL, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria o similares.

10 (Ejemplo de ensayo 4) Ensayo del efecto farmacológico en ratones (ratones in vivo y ratones ex vivo)

(1) Administración del compuesto

5

25

30

35

40

45

50

El compuesto de ensayo se disolvió en un disolvente mezclado de propilénglicol-Tween 80 (nombre comercial) [4/1(v/v)] y se administró por vía oral a ratones Tg CETP/ApoB durante 2 o 7 días. La sangre se recogió antes de la administración y 14 o 24 horas después de la administración el 2º o el 7º día.

15 (2) Medida del contenido de colesterol en el plasma

El contenido de colesterol en el plasma se midió usando un kit de medida comercialmente disponible (colesterol-E Wako, fabricado por Wako Junyaku Inc.).

(3) Medida de los contenidos de colesterol de las HDL y colesterol no de las HDL

El perfil de lipoproteínas se analizó mediante HPLC (columna: Lipopropack XL, fabricada por Tosoh Cop.). Los contenidos de colesterol de las HDL y colesterol no de las HDL se calcularon de acuerdo con la fórmula de cálculo descrita a continuación.

Contenido de colesterol de las HDL = Contenido de colesterol en el plasma x (área del pico del colesterol de las HDL / suma de cada área del pico)

Contenido de colesterol no de las HDL = Contenido de colesterol en el plasma x (área del pico del colesterol no de las HDL / suma de cada área del pico)

(4) Preparación de la lipoproteína donora

Se añadió NaBr al plasma humano y la densidad de la mezcla se ajustó a 1,125, y la mezcla se sometió a centrifugación en gradiente de densidad (40000 rpm, 40 horas) para eliminar la fracción con una densidad inferior a 1,125. Se añadió NaBr a la mezcla obtenida y la densidad de la mezcla se ajustó a 1,21, y la mezcla se sometió a centrifugación en gradiente de densidad (40000 rpm, 40 horas) para proporcionar la fracción que tenía la siguiente densidad: 1,125 < densidad < 1,21. La fracción obtenida se dializó con la solución de PBS. La mezcla obtenida se designó como la fracción HDL3. Se dispusieron fosfatidil colina (5 mg) y éster de colesterilo marcado con tritio (0,5 mCi; 0.5 ml) en un tubo de ensayo de vidrio y se secaron en una corriente de nitrógeno. Se añadió solución de PBS (500 µl) a la mezcla obtenida y la mezcla se mezcló con irradiación de ondas ultrasónicas durante 30 minutos. La fracción HDL<sub>3</sub> (1,75 mg) y el suero humano con reducción de lipoproteínas (12 mg) se añadió a la mezcla obtenida y la cantidad total de la mezcla se ajustó a 3,5 ml con la solución de PBS. La mezcla obtenida se incubó a 37 °C durante 48 horas. Se añadió NaBr a la mezcla obtenida y la densidad de la mezcla se ajustó a 1,063, y la mezcla se sometió a centrifugación en gradiente de densidad (40000 rpm, 18 horas) para eliminar la fracción con una densidad inferior a 1.063. Se añadió NaBr a la fracción obtenida y la densidad de la mezcla se ajustó a 1.21, y la mezcla se sometió a centrifugación en gradiente de densidad (40000 rpm, 40 horas) para proporcionar la fracción que tenía la siguiente densidad: 1,063 < densidad < 1,21. La fracción obtenida se dializó con la solución de PBS. La mezcla obtenida se designó como lipoproteína donora.

(5) Medida de la actividad inhibidora de la CETP (fluorescencia, ex vivo)

El reactivo A (73 μl) y el reactivo B (311 μl) del ensayo de actividad de CETP ex vivo (RB-EVAK) de Roar Biomedical Inc. se mezclaron para preparar el reactivo C. Se añadieron 1 μl del reactivo C y el plasma (19 μl) recogido del animal de ensayo a una placa negra de fondo redondo de 384 pocillos (N° 3676 fabricada por Corning). La mezcla se hizo reaccionar en un baño termostático a 37 °C durante 90 minutos y se midió la intensidad de fluorescencia de la muestra en cada pocillo (longitud de onda de excitación: 485 nm, longitud de onda de fluorescencia: 530 nm) con un lector de placas de fluorescencia (fabricado por LJL Biosystems: Analyst HT). La intensidad de fluorescencia en la reacción usando el plasma de ratones de tipo silvestre se dedujo como blanco y la disminución del porcentaje de la intensidad de fluorescencia en el caso en el que el compuesto de ensayo se añadió en comparación con la del caso en el que el compuesto de ensayo no se añadió se designó como el porcentaje de inhibición de la CETP.

El compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad inhibidora de la CETP, aumento de la acción sobre la concentración del colesterol de las HDL o disminución de la acción sobre la concentración del colesterol de

# ES 2 543 176 T3

las LDL en el presente ensayo y es útil como medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la hipercolesterolemia, la hipercolesterolemia de las HDL, la hipercolesterolemia de las LDL, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria o similares.

(Ejemplo de formulación 1) Cápsula dura

5 Con el compuesto en polvo del Ejemplo 1 (100 mg), lactosa (150 mg), celulosa (50 mg) y estearato de magnesio (6 mg) se rellenó una cápsula de gelatina dura de dos piezas estándar para preparar una cápsula dura, y la cápsula dura se lavó y después se secó.

(Ejemplo de formulación 2) Cápsula blanda

Una mezcla de un material oleoso digerible, tal como, aceite de soja y aceite de oliva y el compuesto del Ejemplo 2 se inyectaron en gelatina de modo que contuviera 100 mg de principio activo para preparar una cápsula blanda y la cápsula blanda se lavó y después se secó.

(Ejemplo de formulación 3) Comprimido

Se preparó un comprimido de acuerdo con un procedimiento que es bien conocido en el campo de la ciencia de formulación usando el compuesto del Ejemplo 3 (100 mg), dióxido de silicio coloidal (0,2 mg), estearato de magnesio (0,2 mg), microcelulosa cristalina (0,2 mg), almidón (0,2 mg) y lactosa (98,8 mg). El comprimido obtenido se puede recubrir si es necesario.

## Aplicabilidad industrial

El compuesto representado por la fórmula general (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, de la presente invención tiene excelentes propiedades en términos de actividad inhibidora de la CETP, aumento de la acción sobre la concentración del colesterol de las HDL disminución de la acción sobre la concentración del colesterol de las LDL, rápido inicio del efecto farmacológico, efecto farmacológico prolongado, estabilidad física, solubilidad, capacidad de absorción oral, concentración en sangre, permeabilidad de la membrana celular, estabilidad metabólica, migración en tejidos, biodisponibilidad (BA), interacción fármaco-fármaco, toxicidad o similares, y es útil como medicamento para un animal de sangre caliente (particularmente, para un humano). El medicamento descrito anteriormente es un medicamento para el tratamiento o la profilaxis, preferentemente, de la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la hipercolesterolemia de las LDL, la hipertrigliceridemia, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria (incluyendo la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, la angina de pecho, la isquemia cardíaca, el trastorno cardiovascular y la reestenosis relacionada con angioplastia), la enfermedad cerebrovascular (incluyendo la apoplejía y el infarto cerebral), la enfermedad vascular periférica (incluyendo complicaciones vasculares diabéticas) o la obesidad, más preferentemente la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la hipercolesterolemia de las LDL, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica o la cardiopatía coronaria, aún más preferentemente la dislipidemia, la hipocolesterolemia de las HDL, la arterioesclerosis o la cardiopatía coronaria, e incluso más preferentemente la hipocolesterolemia de las HDL o la arterioesclerosis.

35

15

20

25

## **REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

5

10

15

20

25

30

35

en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C6, un grupo hidoxi (alquilo C₁-C6), un grupo (alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo hidroxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ )amino-(alguilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo hidroxi(alguilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino-(alguilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo [N-(alguilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-N-hidroxi(alguilo  $C_1$ - $C_6$ )amino]-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ )sulfonilamino-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo [N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-N-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilamino]-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo carboxi(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo halógeno(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo (cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), un grupo alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un grupo cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo hidroxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )-(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ )sulfonil-(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo carboxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo halógeno(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo alquiltio  $C_1$ - $C_6$ , un grupo alquilsulfinilo  $C_1$ - $C_6$ , un grupo alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo amino, un grupo alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)amino, un grupo hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )amino, un grupo N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )-N-hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )amino, un grupo formilamino, un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ )carbonilamino, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )carbonilo, un grupo carbamoílo, un grupo (alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo, un grupo di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminocarbonilo, un grupo ciano, un grupo halógeno, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros sustituidos, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente a, un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo heterociclil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) saturado de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclil-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente a, un grupo heterocicliloxi saturado de 5 o 6 miembros, un grupo heterocicliloxi saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo heterociclilcarbonilo saturado de 5 o 6 miembros o un grupo heterociclilcarbonilo saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente a, y

el grupo sustituyente  $\alpha$  representa el grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1$ - $C_6$ , un grupo hidoxi (alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo halógeno(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ )-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo cicloalquilo  $C_3$ - $C_8$ , un grupo hidroxi, un grupo alcoxi  $C_1$ - $C_6$ , un grupo halógeno(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo alquilamino  $C_1$ - $C_6$ , un grupo di(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )carbonilo, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )carbonilo, un grupo carboxi, un grupo di(alquilo  $C_1$ - $C_6$ )carbonilo, un grupo ciano, un grupo halógeno y un grupo oxo.

2. El compuesto representado por la fórmula general (I-1) de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

$$F_3$$
C  $N$   $(I-1)$ 

- 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1$ - $C_6$ , un grupo hidoxi (alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alcoxi  $C_1$ - $C_6$ )-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ )- $C_6$ ) amino-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo [N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo [N-(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo halógeno(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo alquenilo  $C_2$ - $C_6$ , un grupo cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , un grupo hidroxi, un grupo alquenilo  $C_3$ - $C_6$ ), un grupo hidroxi (alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo hidroxi (alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo di(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ), un grupo ciano o un grupo halógeno.
- 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_1$ - $C_4$ , un grupo hidroxi(alquilo  $C_1$ - $C_4$ ), un (alcoxi  $C_1$ - $C_4$ )-(alquilo  $C_1$ - $C_4$ ), un grupo halógeno(alquilo  $C_1$ - $C_4$ ), un grupo alcoxi  $C_1$ - $C_4$ , un grupo hidroxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ) o un grupo (alquilo  $C_1$ - $C_4$ )sulfonil-(alcoxi  $C_1$ - $C_4$ ).
- 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un grupo alquilo C₁-C₄, un grupo halógeno(alquilo C₁-C₄), un grupo alcoxi C₁-C₄ o un grupo hidroxi(alcoxi C₁-C₆).

10

30

35

- 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.
- 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  es un grupo halógeno(alquilo  $C_1$ - $C_4$ ).
  - 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un grupo alcoxi C₁-C₄.
  - 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  es un grupo hidroxi(alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ).
- 25 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un grupo (alquilo C₁-C₄)sulfonil-(alcoxi C₁-C₄).
  - 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  es un grupo fenilo sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente  $\alpha 1$ , un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros susstituidos, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente  $\alpha 1$ , un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente  $\alpha 1$ , un grupo heterocicliloxi saturado de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente  $\alpha 1$  o un grupo heterocicliloxi saturado de 5 o 6 miembros, y el grupo sustituyente  $\alpha 1$  representa el grupo que consiste en un grupo alguilo  $C_{1}$ - $C_{6}$ , un grupo hidroxi, un grupo

el grupo sustituyente  $\alpha 1$  representa el grupo que consiste en un grupo alquilo  $C_1$ - $C_6$ , un grupo hidroxi, un grupo carboxi y un grupo oxo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo saturado que

contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente  $\alpha 2$ , un grupo heterocicliloxi saturado que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 4 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente  $\alpha 2$ , o un grupo heterociclilcarbonilo saturado que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros, y

el grupo sustituyente α2 representa el grupo que consiste en un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y un grupo hidroxi.

- 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un grupo pirrolidinilo sustituido, un grupo piperazilo sustituido, un grupo piperidiloxi sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes del grupo pirrolidinilo, grupo piperazilo, grupo pirrolidiniloxi y grupo piperidiloxi representan de 1 a 2 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α3, o un grupo morfolin-carbonilo, y el grupo sustituyente α3 representa el grupo que consiste en un grupo metilo y un grupo hidroxi.
- 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un grupo fenilo sustituido, en el que el sustituyente o sustituyentes representan de 1 a 2 grupos seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α1.
- 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es seleccionado entre el grupo que consiste en
- (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- 20 (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-2-{1-[5-(4-Carboxibutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (5S)-2-{1-[5-(4-Carboxibutil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)
- 25 fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,

5

10

- (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(metilcarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(dimetilcarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil) fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- 30 (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(morfolin-4-ilcarbonil) pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-(5-{[(2-hidroxietil)(metil)amino] metil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.
  - $(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-\{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil\}-2-[1-(5-\{[(2S)-2-hidroxipropil]oxi\}pirimidin-2-hidroxipropil]oxi\}-2-[1-(5-\{[(2S)-2-hidroxipropil]oxi]oxi]-2-[1-(5-[(2S)-2-hidroxipropil]oxi]oxi]-2-[1-(5-[(2S)-2-hidroxipropil]oxi]oxi]-2-[1-(5-[(2S)-2-hidroxipropil]oxi]oxi]-2-[1-(5-[(2S)-2-hidroxipropil]oxi]oxi]-2-[1-(5-[(2S)-2-hidroxipropil]oxi]oxi]-2-[1-(5-[(2S)-2-hidroxipropil]oxi]oxi]-2-[1-(5-[(2S)-2-hidroxiprop$
- il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  (5S)-4 (4.4 Difluorociclohexil)-3 [4 (5 (1/3S) 3 3 dibidrovinopilloxi) pirimidin 3 il)piperidin 4 ill 3 ((S) fluorociclohexil)
  - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(2S)-2,3-dihidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- 40 (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(2R)-2,3-dihidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[(3R)-1-metilpirrolidin-3-
- il]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-{[(2R)-2-hidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- 50 (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[3-(metilsulfonil)propoxi] pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(3-hidroxipropoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(3,3,3-trifluoropropoxi) pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
  - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]piprindin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-directil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
    - (5S)-4-(4,4-Diffuorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- 60 (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[metil(metilsulfonil) amino]metil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[metil(propan-2-ilsulfonil)amino]metil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,

# ES 2 543 176 T3

- (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-metiltiopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluor-ometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(metilsulfonil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,
- 5 (5S)-2-{1-[5-(3-Carboxifenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,

10

- (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, y
- (5S)-4-(4,4-Diffuorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.
  - 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:
    - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(2S)-2,3-dihidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.
  - 17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:
- 15 (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-([(2R)-2,3-dihidroxipropil]oxi)pirimidin-2. il)piperidin-4-il]-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.
  - 18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:
    - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.
- 20 19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:
  - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[3-(metilsulfonil)propoxi] pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.
  - 20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:
    - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{S-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.
  - 21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:
    - (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{S-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.
  - 22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:
- 30 (5S)-2-{1-[5-(3-Carboxifenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil] metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.
  - 23. Una composición farmacéutica que comprende compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, como principio activo.
- 24. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento.
  - 25. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el medicamento es para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la hipercolesterolemia de HDL, la hipercolesterolemia de LDL, la hipertrigliceridemia, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica u obesidad.
- 40 26. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el medicamento es para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la hipocolesterolemia de HDL, la arterioesclerosis o la cardiopatía coronaria.
  - 27. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el medicamento es para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia.
- 28. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el medicamento es para el tratamiento o la profilaxis de la hipocolesterolemia de HDL.
  - 29. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que el medicamento es para el tratamiento o la profilaxis de la arterioesclerosis.
  - 30. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacológicamente

aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

5

- 31. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la hipercolesterolemia de HDL, la hipercolesterolemia de LDL, la hipertrigliceridemia, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad vascular periférica o la obesidad.
- 32. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la dislipidemia, la hipocolesterolemia de HDL, la arterioesclerosis o la cardiopatía coronaria.
- 33. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la dislipidemia.
  - 34. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la hipocolesterolemia de HDL.
  - 35. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la arterioesclerosis.
- 36. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad causada por una disminución de la concentración en sangre del colesterol de HDL.
  - 37. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad causada por un aumento de la concentración en sangre del colesterol de LDL.
  - 38. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la CETP.
  - 39. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para su uso en el aumento de la concentración del colesterol de HDL.
- 40. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para su uso en la disminución de la concentración del colesterol de LDL.