

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 503**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2010 E 10824975 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2492266**

54 Título: **Derivado de 5-hidroxipirimidin-4-carboxamida**

30 Prioridad:

21.10.2009 JP 2009242884

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

28.10.2015

73 Titular/es:

**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP**

72 Inventor/es:

**KURIBAYASHI, TAKESHI;
KUBOTA, HIDEKI;
TANAKA, NAOKI;
FUKUDA, TAKESHI;
TSUJI, TAKASHI y
GOTO, RIKI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 549 503 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

Derivado de 5-hidroxipirimidin-4-carboxamida

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a compuestos de bajo peso molecular que tienen una actividad potenciadora de la producción de eritropoyetina

Técnica anterior

10 La eritropoyetina (abreviada más adelante en el presente documento como EPO) es una hormona glucoproteica que es esencial para la hematopoyesis de los eritrocitos. Se secreta normalmente a partir de los riñones y promueve la producción de eritrocitos actuando sobre las células madre eritrocitarias presentes en la médula ósea. En enfermedades que presentan una producción de EPO intrínseca disminuida (tales como la insuficiencia renal crónica), dado que se muestra una disminución de la producción de eritrocitos y síntomas de anemia, se proporciona el tratamiento en la forma de terapia de reemplazo usando EPO recombinante-génica humana. Sin embargo, se ha indicado que esta EPO recombinante-génica humana tiene desventajas tales como ser una preparación biológica y estar asociada con costes sanitarios elevados, teniendo poca conveniencia debido a que esta es una inyección y tiene antigenicidad.

15 Por otro lado, los compuestos tales como los derivados de piridina, derivados de cinolina, derivados de quinolina, derivados de isoquinolina (véanse los Documentos de Patente de 1 a 6 y 8), derivados de 6-hidroxi-2,4-dioxo-tetrahidropirimidina (véase documento de Patente 7) o derivados de 4-hidroxipirimidina-5-carboxamida (véase Documento de Patente 9) se conocen por ser inductores de EPO de bajo peso molecular. Además, se conocen derivados de 5-hidroxipirimidina-4-carboxamida (Publicación Internacional n° WO 2009/131127 o Publicación Internacional n° WO 2009/131129)

[Documentos de la técnica anterior]

[Documentos de Patente]

25 [Documento de Patente 1] Publicación Internacional n° WO 2003/049686
 [Documento de Patente 2] Publicación Internacional n° WO 2003/053997
 [Documento de Patente 3] Publicación Internacional n° WO 2004/108681
 [Documento de Patente 4] Publicación Internacional n° WO 2006/133391
 [Documento de Patente 5] Publicación Internacional n° WO 2007/038571
 30 [Documento de Patente 6] Publicación Internacional n° WO 2007/136990
 [Documento de Patente 7] Publicación Internacional n° WO 2007/150011
 [Documento de Patente 8] Publicación Internacional n° WO 2008/002576
 [Documento de Patente 9] Publicación Internacional n° WO 2009/117269

35 El documento WO 2008/089051 desvela compuestos con un núcleo de 5-carboxamida-4-hidroxipirimidin-6-ona (en los que el resto carboxamida puede ser un resto carbonilo de glicina) que aumentan la producción de EPO y son útiles en el tratamiento de la anemia.

Divulgación de la invención

[Objetivo de la Invención]

40 Los inventores de la presente invención llevaron a cabo estudios con el fin de proporcionar nuevos compuestos de bajo peso molecular que tienen una actividad potenciadora de la producción de EPO superior y que son útiles para el tratamiento de enfermedades causadas por una EPO disminuida, y para el fin de proporcionar un medicamento que contiene dichos compuestos.

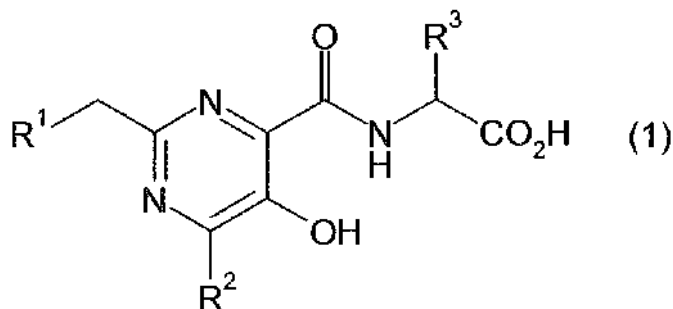
[Medios para alcanzar el objetivo]

45 Con el fin de resolver los problemas anteriormente mencionados, los inventores de la presente invención encontraron que compuestos novedosos que tienen una estructura 5-hidroxipirimidin-4-carboxamida tienen una actividad superior de mejora de la producción de EPO y que son efectivos para el tratamiento de enfermedades causadas por el descenso de EPO, lo que conduce a la finalización de la presente invención.

50 De acuerdo con la presente invención, se proporcionan los compuestos 5-hidroxipirimidin-4-carboxamida novedosos representados por la siguiente (1) general, ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos (en el presente documento denominados colectivamente como compuestos de la presente invención).

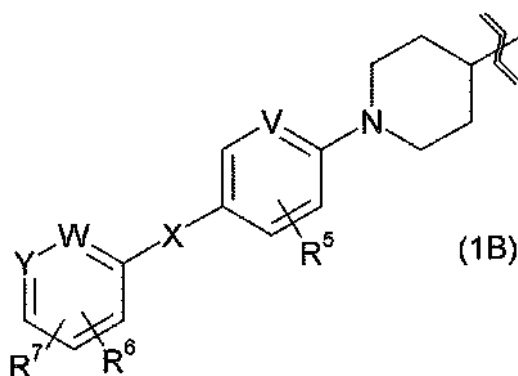
Concretamente, la presente invención se refiere a los siguientes:

(1) un compuesto representado por la siguiente fórmula (1) general:



en la que,

R¹ representa un grupo representado por la siguiente fórmula (1B) general:



5

en la que,

R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆,

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo C₁-C₆ o un grupo (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoilo,

10 R⁷ representa un grupo hidroxialquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo hidroxihalo alquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo (alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo alquilcarbamoilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo alcoxycarbamoilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo alquilcarbamoilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoilalquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo alcanoilamino C₂-C₇ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo alcanoilamino C₂-C₇-alquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, o un grupo alcanoiloxi C₂-C₇-alquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, el grupo sustituyente α representa un grupo que consiste en un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo halo alcoxi C₁-C₆, un grupo alcanoilamino C₂-C₇, un grupo hidroxiiimino, y un grupo alcoxiiimino C₁-C₆,

25 V, W e Y, cada una independientemente, representan un átomo de carbono que tiene 1 átomo de hidrógeno o un átomo de nitrógeno, y X representa un enlace sencillo, metileno, o etileno,

R² representa un grupo alquilo C₁-C₃ o un grupo metilsulfanilo, y

30 R³ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo,

(2) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1) anterior, en la que R² es un grupo metilo o un grupo metilsulfanilo,

(3) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1) anterior, en la que R² es un grupo metilo,

(4) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de la (1) a (3) anteriores, en la que R³ es un átomo de hidrógeno,

5 (5) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de la (1) a (4) anteriores, en la que R⁵ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo,

(6) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de la (1) a (4) anteriores, en la que R⁵ es un átomo de hidrógeno,

10 (7) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de la (1) a (6) anteriores, en la que R⁶ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo,

(8) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de la (1) a (6) anteriores, en la que R⁶ es un átomo de hidrógeno,

15 (9) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de la (1) a (8) anteriores, en la que R⁷ es un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo (alcoxi C₁-C₆) carbonilo, un grupo alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆, un grupo alquilcarbamoilo C₁-C₆, un (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoilo, un grupo hidroxialquilcarbamoilo C₁-C₆, un grupo alcoxicarbonilo C₁-C₆, un grupo alquilcarbamoil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoil-alquilo C₁-C₆ o un grupo hidroxialquilcarbamoil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆,

(10) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de la (1) a (8) anteriores, en la que R⁷ es un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo metoximetoximetilo, un grupo 1-metoximetoxietilo, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo metilcarbamoilmetilo, un grupo dimetilcarbamoilmetilo, un grupo hidroxietilcarbamoilo o un grupo hidroxietilcarbamoilmetilo,

30 (11) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de la (1) a (8) anteriores, en la que R⁷ es un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo 1-metoximetoxietilo, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo o un grupo dimetilcarbamoil-metilo,

35 (12) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de la (1) a (11) anteriores, en la que X es un enlace sencillo o metileno,

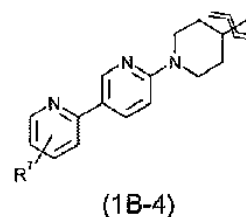
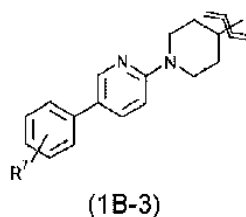
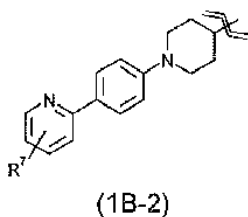
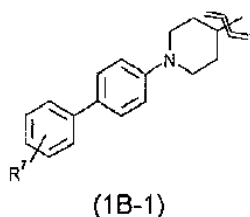
(13) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de (1) a (4) anterior, en la que:

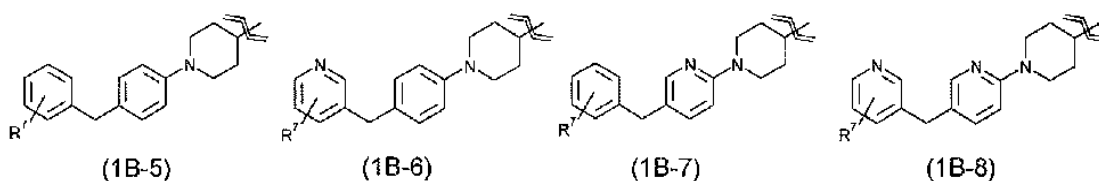
40 R⁵ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆,
R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo C₁-C₆, o a (alquilo C₁-C₆) (alquilo C₁-C₆)carbamoilo,

45 R⁷ representa un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo metoximetoximetilo, un grupo 1-metoximetoxietilo, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo metilcarbamoilmetilo, un grupo dimetilcarbamoilmetilo, un grupo hidroxietilcarbamoilo, o un grupo hidroxietilcarbamoilmetilo, y X representa un enlace sencillo o metileno,

(14) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de la (1) a (4) anteriores, en la que:

55 R¹ representa un grupo representado por una cualquiera de la siguiente fórmula (1B-1) general a la fórmula (1B-8) general



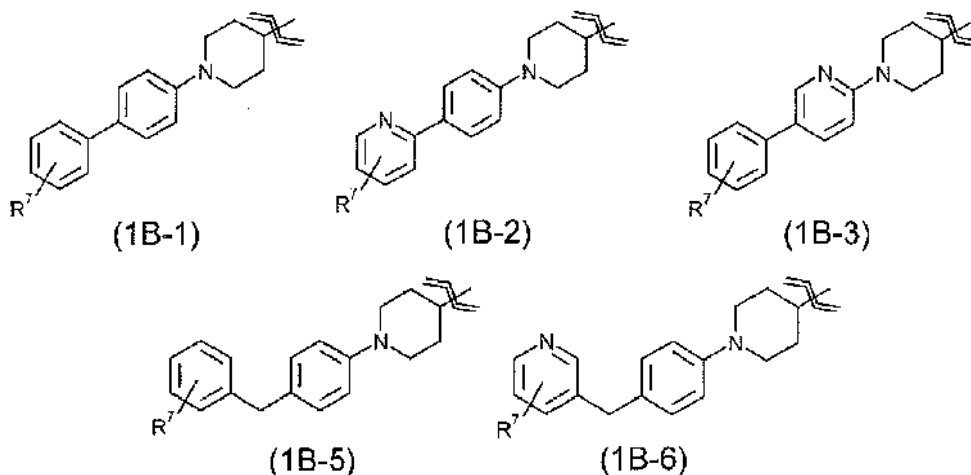


en la que,

R⁷ representa un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo metoximetoximetilo, un grupo 1-metoximetoxietilo, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo metilcarbamoilmetilo, un grupo dimetilcarbamoilmetilo, un grupo hidroxietilcarbamoilo o un grupo hidroxietilcarbamoilmetilo,

(15) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de la (1) a (4) anteriores, en la que:

R¹ representa un grupo representado por una cualquiera de la siguientes fórmula (1B-1) general, fórmula (1B-2) general, fórmula (1B-3) general, fórmula (1B-5) general o fórmula (1B-6) general



en la que,

R⁷ representa un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo metoximetoximetilo, un grupo 1-metoximetoxietilo, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo metilcarbamoilmetilo, un grupo dimetilcarbamoilmetilo, un grupo hidroxietilcarbamoilo o un grupo hidroxietilcarbamoilmetilo.

(16) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de la (13) a (15) anteriores, en la que R⁷ representa un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo 1-metoximetoxietilo, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo o un grupo dimetilcarbamoilmetilo,

(17) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de la (13) a (15) anteriores, en la que, en el caso en el que R⁷ representa un grupo que tienen un grupo hidroxilo (un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo hidroxihaloalquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxialquil C₁-C₆-carbamoilo o un grupo hidroxialquilcarbamoil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆), el grupo hidroxilo forma un enlace éster con un grupo alcanilo C₁-C₆,

(18) un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la (1) anterior, seleccionada entre los siguientes:

ácido acético, ([[5-hidroxi-2-([1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)

- ácido (([2-({1-[4'-(acetoximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4'-(1-hidroxi-etil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 5 ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxi-etil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxi-propil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 10 ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([2-({1-[4'-(dimetilcarbamoil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([5-hidroxi-6-metil-2-({1-[4'-(metilcarbamoil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)pirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 15 ácido (([2-({1-[4'-(2-dimetil-amino)-2-oxo-etil]bifenil-4-il}piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4-[4-(hidroximetil)bencil]fenil]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 20 ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4-[3-(hidroximetil)bencil]fenil]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4-[5-(1-hidroxi-etil)piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4-[5-[1-(metoximetoxi)etil]piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 25 ácido (([2-({1-[4-[5-(1-acetoxi-etil)piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 30 ácido (([2-({1-[4-[5-(etoxicarbonil)piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([2-({1-[4-[2-(etoxicarbonil)bencil]fenil]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 35 ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4-[6-(2-hidroxi-etoxi)piridin-3-il]metil]fenil]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([5-hidroxi-2-({1-[5-[4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([5-hidroxi-2-({1-[5-[4-(2-hidroxi-propil)fenil]piridin-2-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 40 ácido (([5-hidroxi-2-({1-[5-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)fenil]piridin-2-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([2-({1-[2-cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 45 ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([2-({1-[3'-cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 50 ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2,3'-dimetilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxi-butilo)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 55 ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4-[4-(2-hidroxi-propil)bencil]fenil]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)bencil]fenil]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 60 ácido (([2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi-propil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-5-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metil-propil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([5-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-2-({1-[4'-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil]bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 65 ácido (([2-({1-[4'-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil]bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,

- il)carbonil]amino}acético,
 ácido ({{[5-hidroxi-2-({1-[4'-(metoximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil} amino}acético,
 5 ácido ({{[2-({1-[2'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil} amino}acético,
 ácido ({{[2-({1-[3'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil} amino}acético,
 10 ácido ({{[2-({1-[2'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil} amino}acético,
 ácido ({{[5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-3'-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil} amino}acético,
 15 ácido ({{[2-({1-[3',5'-difluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil} amino}acético,
 ácido ({{[2-({1-[3',5'-dicloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil} amino}acético,
 20 ácido ({{[2-({1-[3',5'-dimetil-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil} amino}acético,
 ácido ({{[5-hidroxi-2-({1-[4'-[2-hidroxi-3-metoxipropil]bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il] carbonil}amino}acético,
 25 ácido ({{[5-hidroxi-2-({2-[4'-(3-hidroxiopropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino} acético,
 ácido ({{[5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropilbifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il] carbonil}amino}acético,
 30 ácido ({{[2-({1-[5-[3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il] carbonil}amino}acético,
 ácido ({{[2-({1-[5-[3-cloro-4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il] carbonil}amino}acético, o
 ácido ({{[5-hidroxi-2-({1-[5-[4-(hidroximetil)-3-metilfenil]piridin-2-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il] carbonil}amino}acético,

(19) una composición farmacéutica que contiene como un principio activo un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los (1) a (18) anteriores,

35 (20) una composición farmacéutica de acuerdo con el (19) anterior, para la profilaxis y/o el tratamiento de la anemia,

(21) una composición farmacéutica de acuerdo con el (20) anterior, en el que la anemia es anemia nefrogénica, anemia de la prematuridad, anemia incidental por enfermedades crónicas, anemia incidental por quimioterapia del cáncer, anemia cancerosa, anemia asociada a inflamación o anemia incidental por insuficiencia cardíaca congestiva,

40 (22) una composición farmacéutica de acuerdo con el (20) anterior, en el que la anemia es anemia incidental por enfermedad renal crónica,

(23) una composición farmacéutica de acuerdo con el (19) anterior, para producir eritropoyetina,

45 (24) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los (1) a (18) anteriores, para su uso como un medicamento,

(25) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los (1) a (18) anteriores, para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de la anemia,

50 (26) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el (25) anterior, en el que la anemia es anemia nefrogénica, anemia de la prematuridad, anemia incidental por enfermedades crónicas, anemia incidental por quimioterapia del cáncer, anemia cancerosa, anemia asociada a inflamación o anemia incidental por insuficiencia cardíaca congestiva, o

(27) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con el (25) anterior, en el que la anemia es anemia incidental por enfermedad renal crónica.

55 En un aspecto, la presente invención proporciona:

(28) un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la (1) anterior, en la que:

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆, y

60 R⁷ representa un grupo hidroxialquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo hidroxialo alquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes

5 seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo alquilcarbamoilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo alcocicarbamoilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo alquilcarbamoil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆) carbamoilalquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo alcanoilamino C₂-C₇ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , o un grupo alcanoilamino C₂-C₇-alquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α .

15 El compuesto de la presente invención representado por la fórmula (1) general anteriormente mencionada tiene un esqueleto 5-hidroxipirimidin-4-carboxamida. Un sustituyente en la posición 2 de dicho anillo de pirimidina tiene 3 grupos cíclicos y dichos grupos cíclicos tienen un sustituyente específico. El compuesto de la presente invención, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tienen una actividad superior de mejora de la producción de EPO.

El siguiente proporciona una explicación de los sustituyentes en el compuesto de la presente invención.

20 Un "átomo de halógeno" en las definiciones de R⁵ y R⁶ se refiere a átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, preferentemente, un átomo de flúor.

Un "grupo alquilo C₁-C₃" en la definición de R² se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un grupo isopropilo.

25 Un "grupo alquilo C₁-C₆" en las definiciones de R⁵ y R⁶ se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo *sec*-butilo, un grupo *terc*-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo neopentilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo hexilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo un grupo 2-metilpentilo un grupo 1-metilpentilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 1,2-dimetilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 2,3-dimetilbutilo, un grupo 2-etilbutilo y similares. El grupo alquilo C₁-C₆ es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₄, más preferentemente un grupo alquilo C₁-C₃.

30 Un "grupo hidroxialquilo C₁-C₆" en la definición de R⁷ se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno (preferentemente, 1 o 2 átomos de hidrógeno) del "grupo alquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado están sustituidos con un grupo hidroxilo. Los ejemplos incluyen un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxil-1,1-dimetiletilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxipentilo y similares. El grupo hidroxialquilo C₁-C₆ es preferentemente un grupo hidroxialquilo C₁-C₄, más preferentemente un grupo hidroxialquilo C₁-C₃.

35 Un "grupo hidroxihalo alquilo C₁-C₆" en la definición de R⁷ se refiere a un grupo en el que 1 o 2 átomos de hidrógeno en un átomo de carbono del "grupo hidroxialquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado están sustituidos con un "átomo de halógeno anteriormente mencionado". Los ejemplos incluyen un grupo 1-fluoro-2-hidroxietilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, un grupo 1-fluoro-2-hidroxipropilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, un grupo 1,1-difluoro-3-hidroxipropilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxil-2-metilpropilo y similares. El grupo hidroxihalo alquilo C₁-C₆ es preferentemente un grupo hidroxihalo alquilo C₁-C₄, más preferentemente un grupo hidroxihalo alquilo C₁-C₃.

40 Un "grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" en la definición de R⁷ se refiere a un grupo en el que 1 átomo de hidrógeno del "grupo alquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado está sustituido con el siguiente "grupo alcoxi C₁-C₆". Los ejemplos incluyen un grupo metoximetilo, un grupo metoxietilo, un grupo metoxipropilo, un grupo metoxibutilo, un grupo etoximetilo, un grupo etoxietilo, un grupo etoxipropilo, un grupo etoxibutilo, un grupo metoxipentilo y similares. El grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ es preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, más preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂.

45 Un "grupo alcoxi C₁-C₆" en la definición del grupo sustituyente α se refiere a un grupo en el que un "grupo alquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado está enlazado a un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo n-butoxi, un grupo s-butoxi, un grupo *terc*-butoxi, un grupo n-pentoxi y similares. El grupo alcoxi C₁-C₆ es preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₄, más preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₂.

50 Un "grupo halo alcoxi C₁-C₆" en la definición del grupo sustituyente α se refiere a un grupo en el que 1 o 2 átomos de hidrógeno del "grupo alcoxi C₁-C₆" anteriormente mencionados están sustituidos con un "átomo de halógeno" anteriormente mencionados. Los ejemplos incluyen un grupo fluorometoxi, un grupo clorometoxi, un grupo 1-fluoroetoxi, un grupo 1-cloroetoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 1,2-difluoropropoxi y similares. El grupo halo alcoxi C₁-C₆ es preferentemente un grupo halo alcoxi C₁-C₄, más preferentemente un grupo halo alcoxi C₁-C₃.

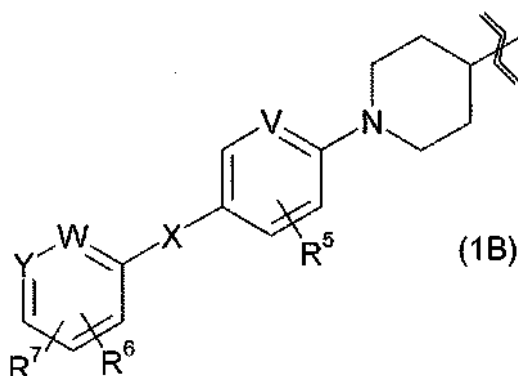
- 5 Un "grupo alcoxiimino C₁-C₆" en la definición del grupo sustituyente α se refiere a un grupo en el que un "grupo alcoxi C₁-C₆" anteriormente mencionado está enlazado a un grupo imino. Los ejemplos incluyen metoxiimino, etoxiimino, n-propoxiimino, isopropoxiimino, n-butoxiimino, isobutoxiimino, s-butoxiimino, *terc*-butoxiimino, n-pentoxiimino, isopentoxiimino, 2-metilbutoxiimino y similares. El grupo alcoxiimino C₁-C₆ es preferentemente un grupo alcoxiimino C₁-C₄, más preferentemente un grupo alcoxiimino C₁-C₃.
- 10 Un "grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo" en la definición de R⁷ se refiere a un grupo en el que un "grupo alcoxi C₁-C₆" anteriormente mencionado está enlazado a un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo n-propoxicarbonilo, un grupo n-butoxicarbonilo y similares. El grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo es preferentemente un grupo (alcoxi C₁-C₄)carbonilo, más preferentemente un grupo (alcoxi C₁-C₃)carbonilo.
- 15 Un "grupo alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" en la definición de R⁷ se refiere a un grupo en el que 1 átomo de hidrógeno en el alcoxi C₁-C₆ de un "grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado está sustituido con un "grupo alcoxi C₁-C₆" anteriormente mencionado. Los ejemplos incluyen un grupo metoximetoximetilo, un grupo etoximetoximetilo, un grupo metoximetoxietilo (por ejemplo, un grupo 1-metoximetoxietil), un grupo 2-etoximetoxietilo, un grupo 3-metoximetoxipropilo y similares. El grupo alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ es preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, más preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₂-alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂.
- 20 Un "grupo hidroxialcoxi C₁-C₆" en la definición de R⁷ se refiere a un grupo en el que 1 átomo de hidrógeno del "grupo alcoxi C₁-C₆" anteriormente mencionado está sustituido con un grupo hidroxilo. Los ejemplos incluyen un grupo hidroximetoxi, un grupo hidroxietoxi (por ejemplo, un grupo 2-hidroxietoxi), un grupo 2-hidroxipropoxi y similares. El grupo hidroxialcoxi C₁-C₆ es preferentemente un grupo hidroxialcoxi C₁-C₄, más preferentemente un grupo hidroxialcoxi C₁-C₃.
- 25 Un "grupo alquilcarbamoilo C₁-C₆" en las definiciones de R⁶ y R⁷ se refiere a un grupo en el que 1 átomo de hidrógeno de un grupo carbamoilo está sustituido con un "grupo alquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado. Los ejemplos incluyen un grupo metilcarbamoilo, un etilcarbamoilo, un grupo propilcarbamoilo y similares. El grupo alquilcarbamoilo C₁-C₆ es preferentemente un grupo alquilcarbamoilo C₁-C₄, más preferentemente un grupo alquilcarbamoilo C₁-C₃.
- 30 Un "grupo (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoilo " en las definiciones de R⁶ y R⁷ se refiere a un grupo en el que 2 átomos de hidrógeno de un grupo carbamoilo están cada uno sustituidos con un "grupo alquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado. Los ejemplos incluyen un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo metiletilcarbamoilo, un grupo metilpropilcarbamoilo, un grupo dietilcarbamoilo y similares. El grupo (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoilo es preferentemente un grupo (alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄)carbamoilo, más preferentemente un grupo (alquilo C₁-C₂)(alquilo C₁-C₂)carbamoilo.
- 35 Un "grupo alcoxycarbamoilo C₁-C₆ " en la definición de R⁷ se refiere a un grupo en el que 1 átomo de hidrógeno de un grupo carbamoilo está sustituido con "grupo alcoxi C₁-C₆" anteriormente mencionado. Los ejemplos incluyen un grupo metoxicarbamoilo, un grupo etoxicarbamoilo, un grupo n-propoxicarbamoilo y similares. El grupo alcoxycarbamoilo C₁-C₆ es preferentemente un grupo alcoxycarbonilo C₁-C₄, más preferentemente un grupo alcoxycarbonilo C₁-C₃.
- 40 Un "grupo alquilcarbamoil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆" en la definición de R⁷ se refiere a un grupo en el que 1 átomo de hidrógeno de un "grupo alquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado está sustituido con un "grupo alquilcarbamoilo C₁-C₆" anteriormente mencionado. Los ejemplos incluyen un grupo metilcarbamoilmetilo, un grupo etilcarbamoilmetilo, un grupo propilcarbamoilmetilo, un grupo metilcarbamoiletilo, un grupo etilcarbamoiletilo y similares. El grupo alquilcarbamoil C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ es preferentemente un grupo alquilcarbamoil C₁-C₄-alquilo C₁-C₄, más preferentemente un grupo alquilcarbamoil C₁-C₂-alquilo C₁-C₂.
- 45 Un "grupo (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoil-alquilo C₁-C₆ " en la definición de R⁷ se refiere a un grupo en el que 1 átomo de hidrógeno de un "grupo alquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado está sustituido con un "grupo (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoil" anteriormente mencionado. Los ejemplos incluyen un grupo dimetilcarbamoilmetilo, un grupo etilmetilcarbamoilmetilo y similares. El grupo (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoilalquilo C₁-C₆ es preferentemente un grupo (alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄)carbamoilalquilo C₁-C₄, más preferentemente un grupo (alquilo C₁-C₂)(alquilo C₁-C₂)carbamoilalquilo C₁-C₂.
- 50 Un "grupo alcanoilamino C₂-C₇" en las definiciones de R⁷ y el grupo sustituyente α se refiere a, por ejemplo, un grupo en que un grupo alcanoil de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 7 carbonos (por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un butirilo, un grupo isobutirilo, un pentanoilo, un grupo pivaloilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo hexanoilo, un grupo heptanoilo y similares) está unido a un grupo amino. Los ejemplos incluyen un grupo acetilamino, un grupo propionilamino, un grupo butirilamino, un grupo isobutirilamino, un grupo pentanoilamino y similares. El grupo alcanoilamino C₂-C₇ es preferentemente un grupo alcanoilamino C₂-C₅, más preferentemente un grupo alcanoilamino C₂-C₄.
- 55 Un "grupo alcanoilamino C₂-C₇-alquilo C₁-C₆" en la definición de R⁷ se refiere a un grupo en el que 1 átomo de hidrógeno de un "grupo alquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado está sustituido con un "grupo alcanoilamino C₂-C₇" anteriormente mencionado. Los ejemplos incluyen un grupo acetilaminometilo, un grupo propionilaminometilo, un grupo butirilaminometilo, un grupo isobutirilaminometilo, un grupo pentanoilaminometilo y similares. El grupo

alcanoilamino C₂-C₇-alquilo C₁-C₆ es preferentemente un grupo alcanoilamino C₂-C₅-alquilo C₁-C₄, más preferentemente un grupo alcanoilamino C₂-C₃-alquilo C₁-C₂.

5 Un "grupo alcanoiloxi C₂-C₇-alquilo C₁-C₆" en la definición de R⁷ se refiere a un grupo en el que un átomo de hidrógeno en un átomo de oxígeno de un "grupo hidroxialquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado está sustituido con un "grupo alcanoilo C₂-C₇" anteriormente mencionado. Los ejemplos incluyen un acetiloximetilo, un propioniloximetilo, un grupo butiriloximetilo, un grupo isobutiloximetilo, un grupo pentanoiloximetilo y similares. El grupo alcanoiloxi C₂-C₇-alquilo C₁-C₆ grupo es preferentemente un grupo alcanoiloxi C₂-C₅-alquilo C₁-C₄, más preferentemente un grupo alcanoiloxi C₂-C₃-alquilo C₁-C₂. Se prefiere que W e Y no representen ambos un átomo de nitrógeno.

R¹ en el compuesto de la presente invención se explica a continuación en el presente documento.

10 En el compuesto de la presente invención, R¹ se refiere a un grupo representado por la siguiente fórmula (1B) general.



En la anterior fórmula (1B) general, R⁵ se refiere a un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, y R⁶ se refiere a un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo C₁-C₆ o un grupo (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoilo.

15 En la presente invención, R⁵ es preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo y más preferentemente un átomo de hidrógeno.

En la presente invención, R⁶ es preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo, más preferentemente un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metilo, e incluso más preferentemente un átomo de hidrógeno.

20 En la presente invención, R⁷ es un grupo hidroxialquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo alquilcarbamoilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo alcoxycarbonilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo alquilcarbamoilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoiloalquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo alcanoilamino C₂-C₇ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, un grupo alcanoilamino C₂-C₇-alquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, o un grupo alcanoiloxi C₂-C₇-alquilo C₁-C₆ que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α, y el grupo sustituyente α se refiere a un grupo que consiste en un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo halo alcoxi C₁-C₆, un grupo alcanoilamino C₂-C₇, un grupo hidroxiamino y un grupo alcoxiamino C₁-C₆.

El grupo sustituyente α en la presente invención es preferentemente un grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo halo alcoxi C₁-C₆ y un grupo alcanoilamino C₂-C₇, más preferentemente un grupo que consiste en un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi C₁-C₂.

45 En la presente invención, R⁷ es preferentemente un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo dihidroxialquilo C₁-C₆, un grupo (alcoxi C₁-C₆)hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo (halo alcoxi C₁-C₆)hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo (alcanoilamino

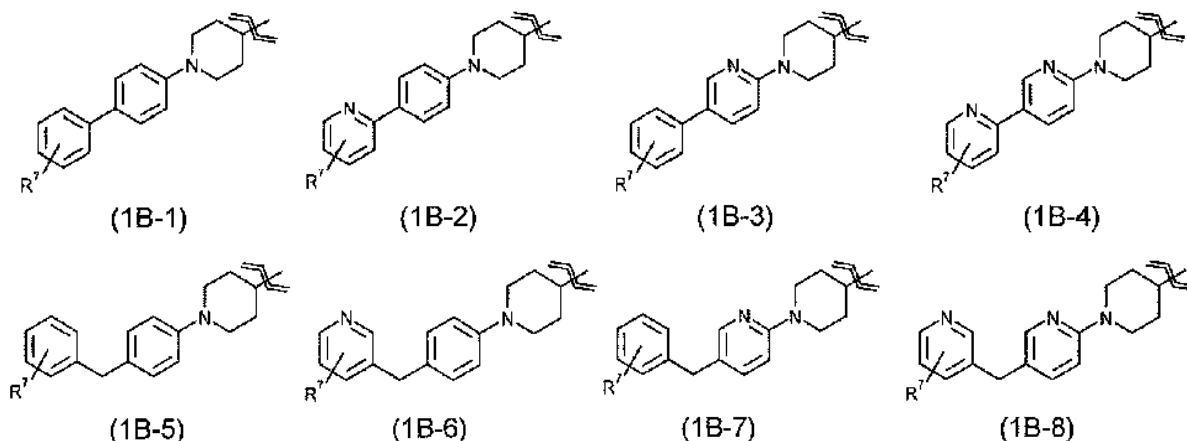
C₂-C₇)hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo hidroxihalo alquilo C₁-C₆, un grupo dihidroxihalo alquilo C₁-C₆, un grupo (alcoxi C₁-C₆)hidroxihalo alquilo C₁-C₆, un grupo (halo alcoxi C₁-C₆)hidroxihalo alquilo C₁-C₆, un grupo (alcanoilamino C₂-C₇)hidroxihalo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo dihidroxialcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo (halo alcoxi C₁-C₆)-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo (alcanoilamino C₂-C₇)alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo (alcoxi C₁-C₆) carbonilo, un grupo (hidroxialcoxi C₁-C₆)carbonilo, un grupo (alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆)carbonilo, un grupo (halo alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆)carbonilo, un grupo (alcanoilamino C₂-C₇-alcoxi C₁-C₆)carbonilo, un grupo alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo halo alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo alcanoilamino C₂-C₇-alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆, un grupo dihidroxialcoxi C₁-C₆, un grupo (alcoxi C₁-C₆)hidroxialcoxi C₁-C₆, un grupo (halo alcoxi C₁-C₆)hidroxialcoxi C₁-C₆, un grupo alcanoilamino C₂-C₇-hidroxialcoxi C₁-C₆, un grupo alquilcarbamoilo C₁-C₆, un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilcarbamoilo C₁-C₆, un grupo halo alcoxi C₁-C₆-alquilcarbamoilo C₁-C₆, un grupo (alcanoilamino C₂-C₇) alquilcarbamoilo C₁-C₆, un grupo (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoilo, un grupo (hidroxialquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoilo, un grupo (alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoilo, un grupo (halo alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoilo, un grupo (alcanoilamino C₂-C₇-alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoilo, un grupo dihidroxialcoxi C₁-C₆, un grupo (alcoxi C₁-C₆)hidroxialcoxi C₁-C₆, un grupo (halo alcoxi C₁-C₆)hidroxialcoxi C₁-C₆, un grupo (alcanoilamino C₂-C₇)hidroxialcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁-C₆, un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆, un grupo (alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆)carbamoilo, un grupo (halo alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆)carbamoilo, un grupo (alcanoilamino C₂-C₇-alcoxi C₁-C₆)carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo (alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆)carbamoiloalquilo C₁-C₆, un grupo (alcanoilamino C₂-C₇-alquilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆)carbamoiloalquilo C₁-C₆, un grupo (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoiloalquilo C₁-C₆, un grupo (hidroxialquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoiloalquilo C₁-C₆, un grupo (alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoiloalquilo C₁-C₆, un grupo (halo alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoiloalquilo C₁-C₆, un grupo (alcanoilamino C₂-C₇-alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoiloalquilo C₁-C₆, un grupo (alcoxi C₁-C₆)hidroxialcoxi C₁-C₆-alquilcarbamoiloalquilo C₁-C₆, un grupo (halo alcoxi C₁-C₆)hidroxialcoxi C₁-C₆-alquilcarbamoiloalquilo C₁-C₆ o un grupo (alcanoilamino C₂-C₇)hidroxialcoxi C₁-C₆-alquilcarbamoiloalquilo C₁-C₆, más preferentemente un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo hidroxihalo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, un grupo alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆, un grupo alquilcarbamoilo C₁-C₆, un grupo (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoilo, un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁-C₆, un grupo alquilcarbamoilo C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, un grupo (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoiloalquilo C₁-C₆ o un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆-alquilcarbamoiloalquilo C₁-C₆, incluso más preferentemente un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroximetilo, un grupo 1,1-dimetiletilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo-2-metilpropilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-hidroximetilo, un grupo 2-hidroximetoxipropilo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo metoximetoximetilo, un grupo 1-metoximetoxietilo, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo metilcarbamoilmetilo, un grupo dimetilcarbamoilmetilo, un grupo hidroxietilcarbamoilo o un grupo hidroxietilcarbamoilmetilo, y de manera particular preferentemente un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroximetilo, un grupo 1,1-dimetiletilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-hidroximetoxipropilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo 1-metoximetoxietilo, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo o un grupo dimetilcarbamoilmetilo.

45 En la presente invención, X es preferentemente un enlace sencillo o metileno y más preferentemente un enlace sencillo.

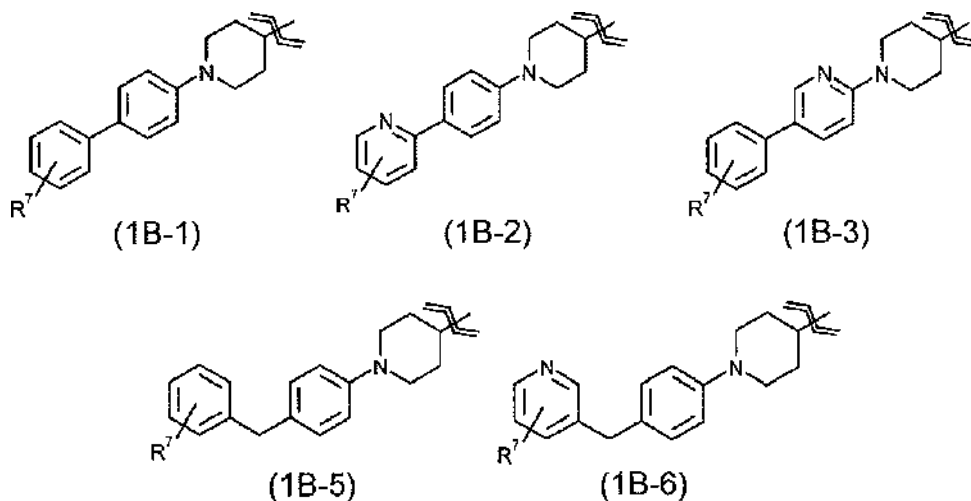
En la presente invención, R¹ es preferentemente un grupo representado por la fórmula (1B) general en la que V, W e Y cada una independientemente se refiere a un átomo de carbono que tiene 1 átomo de hidrógeno o un átomo de nitrógeno, X se refiere a un enlace sencillo o metileno, R⁵ se refiere a un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, R⁶ se refiere a un átomo de hidrógeno, un átomo de a halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo C₁-C₆ o un grupo (alquilo C₁-C₆)(alquilo C₁-C₆)carbamoilo y R⁷ se refiere a un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroximetilo, un grupo 1,1-dimetiletilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo-2-metilpropilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-hidroximetilo, un grupo 2-hidroximetoxipropilo, un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo metoximetoximetilo, un grupo 1-metoximetoxietilo, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo metilcarbamoilmetilo, un grupo dimetilcarbamoilmetilo, un grupo hidroxietilcarbamoilo o un grupo hidroxietilcarbamoilmetilo. El R⁷ anteriormente mencionado es preferentemente un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroximetilo, un grupo 1,1-dimetiletilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-hidroximetoxipropilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo 1-metoximetoxietilo, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo o un grupo dimetilcarbamoilmetilo.

En los compuestos de la presente invención, R¹ es más preferentemente un grupo representado por la siguiente

fórmula (1B-1) general a la fórmula (1B-8) general.



5 R^1 es incluso más preferentemente un grupo representado por la siguiente fórmula (1B-1) general, fórmula (1B-2) general, fórmula (1B-3) general, fórmula (1B-5) general o fórmula (1B-6) general.



10 En las anteriores fórmula (1B-1) general a la fórmula (1B-8) general, R^7 se refiere a un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroximetilo, un grupo 1,1-dimetiletilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroximetilpropilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-hidroximetilo, un grupo 2-hidroximetilo, un grupo metoximetilo, un grupo metoximetilo, un grupo 1-metoximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo metilcarbamoilmetilo, un grupo dimetilcarbamoil-metilo, un grupo hidroxietilcarbamoilo o un grupo hidroxietilcarbamoilmetilo. El R^7 anteriormente mencionado es preferentemente un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroximetilo, un grupo 1,1-dimetiletilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-hidroximetilo, un grupo metoximetilo, un grupo 1-metoximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo o un grupo dimetilcarbamoilmetilo.

20 En los compuestos de la presente invención, R^2 se refiere a un grupo alquilo C_1-C_3 o un grupo metilsulfanilo, preferentemente un grupo metilo o un grupo metilsulfanilo, y más preferentemente un grupo metilo.

En los compuestos de la presente invención, R^3 se refiere a un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, preferentemente un átomo de hidrógeno.

25 El "éster farmacológicamente aceptable" en la presente invención se refiere a, en el caso en el que el compuesto de la presente invención tiene un grupo hidroxilo y/o un grupo carboxi, un compuesto éster obtenible a partir de la formación de un enlace éster entre estos grupos y un grupo farmacológicamente aceptable.

30 Los ejemplos de un grupo que forman un enlace éster con un grupo hidroxilo de los compuestos de la presente invención incluyen "grupos alcanilo C_2-C_7 " que tienen de 2 a 7 carbonos, tales como un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo pentanoilo, un grupo pivaloilo, un grupo valerilo y un grupo isovalerilo; "grupos arilalcanoilo C_2-C_7 ", tal como un grupo fenilacetilo; o grupos arilcarbonilo, tal como un grupo benzoilo, y se prefiere un grupo acetilo. En este caso, el "grupo arilalcanoilo C_2-C_7 " se refiere a un grupo en el que 1 átomo de hidrógeno de un

"alcanoilo C₂-C₇" anteriormente mencionado está sustituido con un grupo de anillo de hidrocarburo aromático, tal como un grupo fenilo.

5 En los compuestos de la presente invención, en el caso en el que R⁷ se refiere a un sustituyente que tiene un grupo hidroxilo (un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialhalo alquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxialquilcarbamoilo C₁-C₆ o un grupo hidroxilo C₁-C₆-alquilcarbamoilalquilo C₁-C₆), dicho grupo hidroxilo puede formar un enlace éster con un "grupo alcanoilo C₂-C₇" anteriormente mencionado (preferentemente un grupo acetilo).

Los ejemplos de un grupo que forman un enlace éster con un grupo carboxi de los compuestos de la presente invención incluyen el "grupo alquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado, y se prefiere un grupo metilo o un grupo etilo.

10 Un éster farmacológicamente aceptable de los compuestos de la presente invención puede tener una actividad farmacológica, de por sí o puede usarse como un profármaco. En el caso en el que el éster farmacológicamente aceptable anterior se use como un profármaco, un éster de por sí no necesita tener una actividad farmacológica, pero un compuesto producido por hidrólisis de un enlace éster *in vivo* puede tener una actividad farmacológica.

El compuesto de la presente invención se selecciona preferentemente a partir de los siguientes compuestos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos:

15 ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([2-([1-[4'-(acetoximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4'-(1-hidroxietil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4'-(2-hidroxietil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 20 ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4'-(2-hidroxi-1,1-dimetiletal)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([2-([1-[4'-(dimetilcarbamoil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 25 ácido ([5-hidroxi-6-metil-2-([1-[4'-(metilcarbamoil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)pirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([2-([1-[4'-(2-dimetilamino)-2-oxoetil]bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 30 ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4-[4-(hidroximetil)bencil]fenil]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4-[3-(hidroximetil)bencil]fenil]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 35 ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4-[5-(1-hidroxietil)piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([2-([1-[4-[5-(1-metoximetoxi)etil]piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 40 ácido ([2-([1-[4-[5-(1-acetoxietil)piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 45 ácido ([2-([1-[4-[5-(etoxicarbonil)piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([2-([1-[4-[2-(etoxicarbonil)bencil]fenil]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 50 ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4-[6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]metil]fenil]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([5-hidroxi-2-([1-[5-[4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([5-hidroxi-2-([1-[5-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletal)fenil]piridin-2-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 55 ácido ([2-([1-[2-cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4'-(hidroximetil)-2-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 60 ácido ([2-([1-[3'-Cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4'-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([5-hidroxi-2-([1-[4'-(hidroximetil)-2,3'-dimetilbifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,

- ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxi-butilo)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([{5-hidroxi-2-({1-[4-(2-hidroxi-propil)bencil]fenil}piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 5 ácido ([{5-hidroxi-2-({1-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl)bencil]fenil}piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 10 ácido (([2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi-propil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido (([2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([{5-([2,2-dimetilpropanoil)oxi]-2-([1-(4'-([2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 15 ácido ([{2-({1-(4'-([2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([{5-hidroxi-2-({1-[4'-(metoximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([{2-({1-[2'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 20 ácido ([{2-({1-[3'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([{2-({1-[2'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([{2-({1-[3'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 25 ácido ([{5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-3'-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([{2-({1-[3',5'-difluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 30 ácido ([{2-({1-[3',5'-dicloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([{2-({1-[3',5'-dimetil-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 35 ácido ([{5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxi-3-metoxipropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([{5-hidroxi-2-({1-[4'-(3-hidroxi-propil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([{5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 40 ácido ([{2-({1-[5-[3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético,
 ácido ([{2-({1-[5-[3-cloro-4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético, o
 45 ácido ([{5-hidroxi-2-({1-[5-[4-(hidroximetil)-3-metilfenil]piridin-2-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético.

En los compuestos de la presente invención, pueden presentarse isómeros o tautómeros geométricos dependiendo de los tipos sustituyentes. Además, en el caso en el que los compuestos de la presente invención tienen un átomo de carbono asimétrico, pueden estar presentes los isómeros ópticos. Estos isómeros separados (por ejemplo, enantiómeros o diastereómeros) y mezclas de los mismos (por ejemplo, racematos o mezclas diastereoméricas) se incluyen en la presente invención. Además, se incluyen en la presente invención, los compuestos etiquetados, concretamente los compuestos en el que uno o más átomos de los compuestos de la presente invención han sido sustituidos con un isótopo radioactivo o isótopo no radioactivo correspondiente en una relación arbitraria.

En el caso en el que el compuesto de la presente invención tiene un grupo básico, tal como un grupo amino, puede formarse si se desea, una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable. Los ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos hidrácidos, tales como fluorídricos, clorhídricos, bromhídricos o yodhídricos; sales de ácido inorgánicos, tales como nitratos, percloratos, sulfatos o fosfatos; metanosulfonatos, trifluorometanosulfonatos o etanosulfonatos; arilosulfonatos, tales como bencenosulfonatos o p-toluenosulfonatos; sales de ácidos orgánicos, tales como, acetatos, malatos, fumaratos, succinatos, citratos, tartratos, oxalatos o maleatos; y sales de aminoácidos, tales como ornitinas, glutamatos o aspartatos, y se prefieren sales de ácidos hidrácidos o sales de ácidos orgánicos.

En el caso en el que el compuesto de la presente invención tiene un grupo ácido, tal como un grupo carboxi, generalmente, puede formarse una sal de adición de base farmacológicamente aceptable. Los ejemplos de tales sales de adición de base, incluyen sales alcalinas metálicas, tales como sales sódicas, sales potásicas o sales de litio; sales

alcalinotérricas metálicas, tales como sales de calcio o sales de magnesio; sales inorgánicas, tales como sales de amonio; y sales de amina orgánica, tales como sales dibencilamina, sales morfolin, sales de alquiléster de fenilglicina, sales de etilendiamina, sales de N-metilglucamina, sales de dietilamina, sales de tri-etilamina, sales de ciclohexilamina, sales de dicitlohexilamina, sales de N,N'-dibenciletilendiamina, sales dietanolamina, sales de N-bencil-N-(2-feniletoxi)amina, sales de piperazina, sales de tetrametilamonio o sales de tris(hidroximetil)aminometano.

Los compuestos de la presente invención también pueden presentarse como una forma libre o un solvato. Aunque no hay limitaciones particulares sobre el solvato siempre que sea farmacológicamente aceptable, los ejemplos específicos preferidos incluyen hidratos y etanolatos o similares. Además, en el caso en el que esté presente un átomo de nitrógeno en un compuesto representado por la fórmula (1) general, puede estar en forma de un N-óxido y estos solvatos y las formas N-óxido también se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Aunque los compuestos de la presente invención pueden presentarse en forma de diversos isómeros que incluyen isómeros geométricos, tal como forma cis o forma trans, tautómeros, o isómeros ópticos, tal como forma d o forma l dependiendo de los tipos de sustituyentes y combinaciones de los mismos, los compuestos de la presente invención también incluyen todos los isómeros y mezclas de los isómeros en cualquier relación de los mismos, a menos que se limite específicamente de otro modo.

Además, los compuestos de la presente invención pueden contener una relación no natural de isótopos en uno o más átomos que constituyen tales compuestos. Los ejemplos de los isótopos incluyen deuterio ($^2\text{H};\text{D}$), tritio ($^3\text{H};\text{T}$), yodo-125 (^{125}I), carbono-14 (^{14}C) o similares. Además, los compuestos de la presente invención pueden estar marcados radioactivamente con isótopos radioactivos, tal como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I), carbono-14 (^{14}C) o similares. Un compuesto marcado radioactivamente es útil como agente terapéutico o profiláctico, un reactivo de investigación (por ejemplo, un reactivo de ensayo), y un agente de diagnóstico (por ejemplo, un agente de diagnóstico por imagen *in vivo*). Los compuestos de la presente invención que contienen todas las relaciones de los isótopos radioactivos y no radioactivos se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención también pueden producirse aplicando diversos procedimientos de síntesis conocidos dependiendo del esqueleto básico de los mismos o de los tipos de sustituyentes. Al hacerlo, dependiendo de los tipos de grupos funcionales, es posible proteger este grupo funcional con un grupo protector adecuado en las etapas de un material de partida a un intermedio, o sustituirlo con un grupo que puede convertirse fácilmente a este grupo funcional. Los ejemplos de tales grupos funcionales incluyen un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, y similares, y los ejemplos de sus grupos protectores incluyen los descritos en, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª ed., Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, y estos grupos protectores pueden seleccionarse apropiadamente y usarse dependiendo de las condiciones de reacción de los mismos. De acuerdo con tales procedimientos, puede obtenerse un compuesto deseado introduciendo este grupo protector y realizando la reacción seguido de la retirada del grupo protector si fuese necesario, o convirtiéndolo en un grupo deseado. Los compuestos resultantes de la presente invención pueden identificarse, y su composición o pureza puede analizarse, mediante tecnologías analíticas estándar, tal como análisis elemental, RMN, espectroscopia de masas o análisis IR.

Los materiales de partida y reactivos usados para producir los compuestos de la presente invención pueden adquirirse de proveedores comerciales o pueden sintetizarse de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía.

En la presente invención, los ejemplos de anemia incluyen anemia nefrogénica, anemia de la prematuridad, anemia incidental por enfermedades crónicas, anemia incidental por quimioterapia del cáncer, anemia cancerosa, anemia asociada a inflamación y anemia incidental por insuficiencia cardíaca congestiva. Los ejemplos de la anemia incidental por enfermedades crónicas incluyen anemia incidental por enfermedades renales crónicas y los ejemplos de la anemia incidental por enfermedades renales crónicas incluyen insuficiencia renal crónica. Además, el paciente al que se le administra el compuesto de la presente invención puede ser un paciente que recibe o no recibe diálisis.

[Efectos de la invención]

Los compuestos de la presente invención, los ésteres farmacológicamente aceptables de los mismos o sales farmacológicamente aceptables de los mismos demuestran una actividad potenciadora de la producción de EPO superior en un sistema de ensayo que usa células Hep3B, y tienen una seguridad superior. Es decir, la producción de EPO puede potenciarse administrando una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un mamífero (tal como un ser humano, vaca, caballo o cerdo) o un ave (tal como un pollo). Por lo tanto, una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede usarse para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades causadas por una EPO disminuida, o enfermedades o afecciones patológicas en las que la EPO disminuye, tales como la enfermedad cerebrovascular isquémica o la autotransfusión en pacientes que tienen programado someterse a una cirugía. Los ejemplos de enfermedades causadas por EPO disminuida incluyen anemia, y particularmente anemia nefrogénica (etapa de diálisis, etapa de conservación), anemia de la prematuridad, anemia incidental por enfermedades crónicas, anemia incidental por quimioterapia del cáncer, anemia cancerosa, anemia asociada a inflamación y anemia incidental por

insuficiencia cardíaca congestiva.

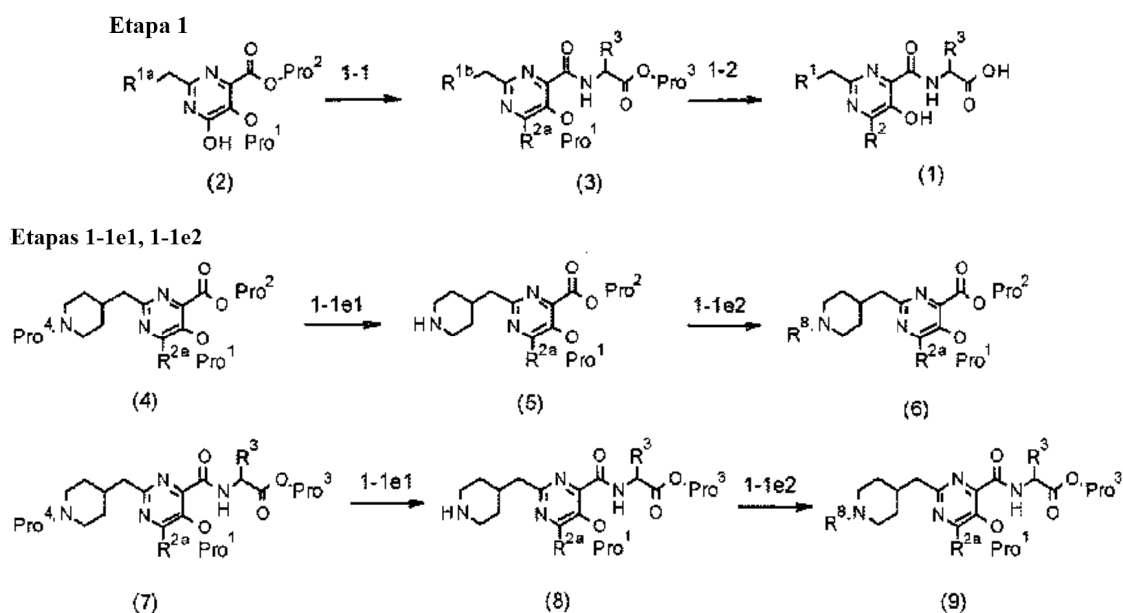
Modo para realizar la invención

5 Lo siguiente proporciona ejemplos de procedimientos representativos para la producir los compuestos de la presente invención. Además, los procedimientos de producción de la presente invención no se limitan a los ejemplos mostrados a continuación.

Los compuestos que tienen la fórmula (1) general de la presente invención pueden obtenerse de acuerdo con los procedimientos descritos a continuación.

(Etapa 1)

10 La Etapa 1 es una etapa para producir un compuesto que tiene la fórmula (1) general a partir de un compuesto que tiene la fórmula (2) general que se describirá posteriormente.



15 En las fórmulas anteriores, R¹ a R³ tienen el mismo significado que como se ha definido previamente, R⁸ se refiere a un grupo heteroarilo o un grupo arilo sustituido o sin sustituir, R^{1a} y R^{1b} se refiere a un grupo que puede ser el R¹ anteriormente mencionado o un precursor del mismo, R^{2a} se refiere a un grupo que puede ser el R² anteriormente mencionado o un precursor del mismo, y Pro¹ a través de Pro⁴ se refiere a los grupos protectores de los respectivos grupos funcionales seleccionados entre los grupos protectores conocidos (por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a ed., Greene, T.W., Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, etc.). Aunque no existen limitaciones particulares sobre Pro¹ a través de Pro⁴ siempre que sean estables durante la reacción y no inhiban la
 20 reacción, preferentemente Pro¹ es un grupo bencilo, Pro² es un grupo *terc*-butilo, Pro³ es un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo *terc*-butilo o un grupo bencilo, y Pro⁴ es un grupo *terc*-butoxicarbonilo. Aunque no existan limitaciones particulares sobre X¹ en la Etapa 1-1c, Etapa 1-1d, o Etapa 1-1e siempre que sea un sustituyente que forme un grupo saliente junto con oxígeno al que está unido, es preferentemente un grupo trifluorometanosulfonilo.

Lo siguiente proporciona una descripción detallada de cada etapa.

25 (Etapa 1-1)

La Etapa 1-1 es una etapa para producir un compuesto que tiene la fórmula (3) general a partir de un compuesto que tiene la fórmula (2) general que se describirá posteriormente. Los ejemplos de las reacciones esenciales:

- Etapa 1-1a: reacción de desprotección del grupo protector Pro²;
 - Etapa 1-1b: reacción de condensación con amino ácido o sal de aminoácido que tiene la fórmula H₂NCH(R³)CO₂Pro³ general;
 - Etapa 1-1c: reacción para introducir un grupo saliente (-OX¹) en un grupo hidroxilo en la posición 6; y
 - Etapa 1-1d: reacción para convertir el grupo saliente (-OX¹) al sustituyente R^{2a}. Además,
 - Etapa 1-1e: puede añadirse, si fuese necesario, la reacción para convertir R^{1a} a R^{1b}. Las Etapas 1-1a a 1-1e puede realizarse en cualquier orden.
- 30

(Etapa 1-1a)

Esta etapa es una etapa para desproteger el grupo protector Pro². Puede seleccionarse un procedimiento conocido descrito en, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a ed., Greene, T.W., Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999 y similares correspondiente al Pro² usado, y esta etapa se realiza en de acuerdo con la misma. En este caso, se describe un grupo *terc*-butilo que se selecciona como un Pro² preferido, y un procedimiento en el que Pro² se convierte en un átomo de hidrógeno usando una base en un disolvente inerte (Etapa 1-1a1), y un procedimiento en el que Pro² se convierte en un átomo de hidrógeno usando un ácido en un disolvente inerte (Etapa 1-1a2), pero esta etapa no se limita a los mismos.

(Etapa 1-1a1)

Esta etapa es una etapa para convertir Pro² a un átomo de hidrógeno usando una base adecuada en un disolvente inerte.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre el disolvente usado siempre que inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta un cierto grado, los ejemplos preferidos incluyen hidrocarburos aromáticos, tal como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano o cloroformo; éteres, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano; alcoholes, tales como metanol, etanol o *terc*-butanol; ésteres, tales como acetato de etilo o propiloacetato; nitrilos, tal como acetonitrilo; amidas, tal como formamida o N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; una mezcla de una pluralidad de disolventes orgánicos en una relación arbitraria y una mezcla de los mismos con agua en una relación arbitraria.

Aunque no hay limitaciones en la base usada siempre que se use como una base en reacciones convencionales, los ejemplos incluyen bases orgánicas, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina o piridina; carbonatos metal alcalinos, tal como carbonato sódico o carbonato potásico; carbonatos metal alcalinotérreos, tal como carbonato de calcio; hidrogenocarbonatos metal alcalinos, tal como hidrogenocarbonato potásico; hidrogenocarbonatos metal alcalinotérreos, tal como hidrogenocarbonato cálcico; hidróxidos metal alcalinos, tal como hidróxido sódico o hidróxido potásico; hidróxidos metal alcalinotérreos, tal como hidróxido cálcico; y fosfatos metal alcalinos, tal como fosfato tripotásico.

Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, la reacción temperatura es normalmente de -10 a 150 °C y preferentemente de 10 a 90 °C.

Variando de acuerdo con el material de partida compuestos, reactivos y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 1 minuto a 24 horas y preferentemente de 10 minutos a 6 horas.

Tras la finalización de la reacción, puede obtenerse el compuesto deseado en forma de un sólido mediante la retirada por destilación del disolvente orgánicos y añadiendo un ácido. Por otro lado, en el caso en el que un sólido es incapaz de obtenerse mediante la adición de un ácido, el compuesto deseado puede obtenerse mediante la extracción de una sustancia orgánica con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, secando la fase orgánica con un procedimiento usado comúnmente y posteriormente concentrándose a presión reducida.

El compuesto resultante, puede purificarse adicionalmente si fuese necesario usando un procedimiento ordinario, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía en columna sobre gel de sílice o similares.

(Etapa 1-1a2)

Esta etapa es una etapa para convertir Pro² a un átomo de hidrógeno usando un ácido adecuado en un disolvente inerte.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre el disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta un grado determinado, los ejemplos preferidos incluyen hidrocarburos aromáticos, tal como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados, tal como diclorometano o cloroformo; ésteres, tal como acetato de etilo o propiloacetato; éteres, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano; alcoholes, tal como metanol o etanol; nitrilos, tal como acetonitrilo; amidas, tal como formamida o N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; una mezcla de una pluralidad de disolventes orgánicos en una relación arbitraria, y una mezcla de los mismos con agua en una relación arbitraria.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre el ácido usado siempre que se use como un ácido en reacciones convencionales, los ejemplos incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico; ácidos de Lewis, tal como trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro o yodotrimetilsilano; y ácidos orgánicos, tal como ácido trifluoroacético.

Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, la temperatura de reacción es normalmente de -100 a 150 °C y preferentemente de -78 a 100 °C.

Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 24 horas y preferentemente de 10 minutos a 6 horas.

Tras la finalización de la reacción, puede obtenerse el compuesto deseado en forma de un sólido mediante la retirada por destilación del disolvente orgánico y añadiendo una base. Por otro lado, en el caso en el que un sólido es incapaz de obtenerse mediante la adición de una base, puede obtenerse el compuesto deseado mediante la extracción de una sustancia orgánica con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo, secando la fase orgánica con un procedimiento usado comúnmente, y posteriormente concentrándose a presión reducida.

El compuesto resultante, puede purificarse adicionalmente si fuese necesario usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía en columna sobre gel de sílice o similares.

(Etapa 1-1b)

Esta etapa es una etapa para condensar un ácido carboxílico obtenido en la Etapa 1-1a y un aminoácido o sal de aminoácido que tiene la fórmula $H_2NCH(R^3)CO_2Pro^3$ general, y se realiza usando un agente de condensación en un disolvente inerte y en presencia o ausencia de base.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre el disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta un cierto grado, los ejemplos preferidos incluyen hidrocarburos aromáticos, tal como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados, tal como diclorometano o cloroformo; ésteres, tal como acetato de etilo o propiloacetato; éteres, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano; alcoholes, tal como metanol, etanol o *tert*-butanol; nitrilos, tal como acetonitrilo; amidas, tal como formamida o N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; una mezcla de una pluralidad de disolventes orgánicos en una relación arbitraria, y una mezcla de los mismos con agua en una relación arbitraria.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre la base usada siempre que se use como una base en reacciones convencionales, los ejemplos preferidos incluyen bases orgánicas, tal como trietilamina, N,N-diisopropilamina, N-metilmorfolina, lutidina o piridina; carbonatos metal alcalinos, tal como carbonato sódico o carbonato potásico; carbonatos metal alcalinotérreos, tal como carbonato de calcio; hidrogenocarbonatos metal alcalinos, tal como hidrogenocarbonato potásico; hidrogenocarbonatos metal alcalinotérreos, tal como hidrogenocarbonato cálcico; hidróxidos metal alcalinos, tal como hidróxido sódico; hidróxidos metal alcalinotérreos, tal como hidróxido cálcico; y fosfatos metal alcalinos, tal como fosfato tripotásico.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre el agente de condensación usado siempre que se use como un agente de condensación que forme un enlace amida (por ejemplo, Shoichi Kusumoto *et al.*, Experimental Science Course IV, Químico Society of Japan, Maruzen Publishing, 1990; Nobuo Izumiya *et al.*, Peptide Synthesis Basics y Experimentation, Maruzen Publishing, 1985), los ejemplos preferidos incluyen hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimidaclorhidrato (EDCI), para-toluenosulfonato de 4-(2-((ciclohexilimino)metileno)amino)etil-4-metilmorfolin-4-io (CMC), dicitlohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonilbis (1H-imidazol) (CDI), hexafluorofosfato de (1H-benzotriazol-1-iloxi)(tripirrolidin-1-il)fosfonio (PyBOP), hexafluorofosfato de bromo(tripirrolidin-1-il)fosfonio (PyBrOP), cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina(DMT) y similares. También puede añadirse un aditivo, tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o N,N-dimetilaminopiridina.

Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, la temperatura de reacción es normalmente de -10 °C a 150 °C y preferentemente de 0 °C a 100 °C.

Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 48 horas y preferentemente de 10 minutos a 24 horas.

Tras la finalización de la reacción, puede obtenerse el compuesto deseado de la presente reacción mediante, por ejemplo, concentración de la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo y lavando con agua seguido de la separación de la fase orgánica que contiene el compuesto deseado, secado con sulfato sódico anhidro y similares y la retirada por destilación del disolvente.

El compuesto resultante puede purificarse adicionalmente si fuese necesario usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía en columna sobre gel de sílice o similares.

(Etapa 1-1c)

Esta etapa es una etapa para convertir un grupo hidroxilo en la posición 6 a un grupo saliente ($-OX^1$), y se realizó haciendo reaccionar el grupo hidroxilo con un cloruro ácido o un ácido anhídrido en un disolvente inerte y en presencia o ausencia de una base.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre el disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta un cierto grado, los ejemplos preferidos hidrocarburos aromáticos, tal como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados, tal como diclorometano o cloroformo; ésteres, tal como acetato de etilo o propiloacetato; éteres, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano; nitrilos, tal como acetonitrilo; amidas, tal como formamida o N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; y una mezcla

de una pluralidad de disolventes orgánicos en una relación arbitraria.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre el cloruro de ácido o ácido anhídrico usado siempre que sea un cloruro de ácido o ácido anhídrico que tiene X^1 , tal que un grupo $-OX^1$ se convierta en un grupo saliente conocido, los ejemplos preferidos incluyen ácidos anhídricos alquilsulfónicos o ácidos anhídricos arilsulfónicos sustituidos o sin sustituir, tal como ácido anhídrico trifluorometanosulfónico, cloruros de alquilsulfonilo o cloruros de arilsulfonilos sustituidos o sin sustituir, tal como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo y cloruros de ácido alquil fosfórico o cloruros de ácido aril fosfóricos sustituidos o sin sustituir.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre la base usada siempre que se use como una base en reacciones convencionales, los ejemplos preferidos incluyen bases orgánicas, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina o piridina; carbonatos metal alcalinos, tal como carbonato sódico o carbonato potásico; carbonatos metal alcalinotérreos, tal como carbonato de calcio; hidrogenocarbonatos metal alcalinos, tal como hidrogenocarbonato potásico; hidrogenocarbonatos metal alcalinotérreos, tal como hidrogenocarbonato cálcico; hidróxidos metal alcalinos, tal como hidróxido sódico; hidróxidos metal alcalinotérreos, tal como hidróxido cálcico; y fosfatos metal alcalinos, tal como fosfato tripotásico.

Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, la temperatura de reacción es normalmente de $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ y preferentemente de $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 24 horas y preferentemente de 10 minutos a 6 horas.

Tras la finalización de la reacción, puede obtenerse el compuesto deseado de la presente reacción mediante, por ejemplo, concentración de la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo y lavando con agua seguido de la separación de la fase orgánica que contiene el compuesto deseado, secando con sulfato sódico anhidro y similares y la retirada por destilación del disolvente.

El compuesto resultante puede purificarse adicionalmente si fuese necesario usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía en columna sobre gel de sílice o similares.

(Etapa 1-1d)

Esta etapa es una etapa para convertir un grupo saliente ($-OX^1$) al sustituyente R^{2a} . En el caso en el que R^{2a} es un grupo alquilo o un grupo alquenoilo, esta etapa se realiza haciendo reaccionar el grupo saliente con un compuesto boro alquilo o un compuesto boro alquenoilo en un disolvente inerte, en presencia o ausencia de a base, en presencia o ausencia de un aditivo, y en presencia de un catalizador de metal (1-1d1). Además, en el caso en el que R^{2a} sea un grupo metilsulfonilo, esta etapa se realiza haciendo reaccionar el grupo saliente con metanotiol o una sal metálica de metanotiol en un disolvente inerte y en presencia o ausencia de a base (1-1d2).

(Etapa 1-1d1)

Esta etapa es una etapa para convertir un grupo saliente ($-OX^1$) a un grupo alquilo o un grupo alquenoilo, y se realiza haciendo reaccionar el grupo saliente con un compuesto boro alquilo o un compuesto boro alquenoilo en un disolvente inerte, en presencia o ausencia de a base, en presencia o ausencia de un aditivo y en presencia de un catalizador de metal. Esta condición de reacción se selecciona adecuadamente entre los procedimientos conocidos descritos en, por ejemplo, Zou, G., Reddy, Y.K., Falck, J.R., *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 7213; Molander, G.A., Yun, C.-S., *Tetrahedron*, 2002, 58, 1465; Tsuji, J., *Palladium Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons, Inc., Inglaterra, 2004; *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, de Meijere, A., Diederich, F., Wiley-VCH, Weinheim, 2004, y similares, y esta etapa se realiza de acuerdo con la misma. Aunque las condiciones de reacción de esta etapa son preferentemente como siguen a continuación, no se limitan a las mismas.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre el disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta un cierto grado, los ejemplos preferidos incluyen hidrocarburos aromáticos, tal como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados, tal como diclorometano o cloroformo; ésteres, tal como acetato de etilo o propiloacetato; éteres, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano; alcoholes, tal como metanol, etanol o *terc*-butanol; nitrilos, tal como acetonitrilo; amidas, tal como formamida o N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tal como dimetilosulfóxido; una mezcla de una pluralidad de disolventes orgánicos en una relación arbitraria, y una mezcla de los mismos con agua en una relación arbitraria.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre la base usada siempre que se use como una base en reacciones convencionales, los ejemplos preferidos incluyen bases orgánicas, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina o piridina; carbonatos metal alcalinos, tal como carbonato sódico o carbonato potásico; carbonatos metal alcalinotérreos, tal como carbonato de calcio; hidrogenocarbonatos metal alcalinos, tal como hidrogenocarbonato potásico; hidrogenocarbonatos metal alcalinotérreos, tal como hidrogenocarbonato cálcico; hidróxidos metal alcalinos, tal como hidróxido sódico; hidróxidos metal alcalinotérreos, tal como hidróxido cálcico; fosfatos metal alcalinos, tal como fosfato tripotásico; y alcóxidos metálicos, tal como *terc*-butóxido sódico o *terc*-butóxido potásico.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre el aditivo usado siempre que se use en procedimientos conocidos, los ejemplos preferidos incluyen óxidos metálicos, tal como óxido de plata o alumina; fosfinas, tal como trifenilfosfina, tri-*terc*-butil-fosfina, triciclohexilfosfina, tri(*o*-tolilo)fosfina, difenilfosfinoferroceno, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo(S-PHOS), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1, 1'-bifenilo(X-PHOS) o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo(BINAP); óxidos de fosfina, tal como trifenilfosfinaóxido; sales metálicas, tal como cloruro de litio, fluoruro potásico o fluoruro de cesio; y sales de amonio, tal como bromuro de tetrabutilamonio. Estos también pueden usarse en combinación en una relación arbitraria.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre el catalizador de metal usado siempre que se use en procedimientos conocidos, los ejemplos preferidos incluyen catalizadores de paladio, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio, bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio, diacetato de paladio, complejo difenilfosfinoferroceno dicloruro de paladio, complejo benzonitrilo dicloruro de paladio, complejo acetonitrilo dicloruro de paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio, 3-cloropiridina[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno] paladio o paladio-carbono activado.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre el compuesto boro alquilo o compuesto boro alqueno usado siempre que se use como un reactivo de reacción conocido, los ejemplos incluyen metilborato, éster de borato de metilo, sal metálica de trifluoro(metil)boranuida, borato de etilo, éster de borato de etilo o sal metálica de etiltrifluoroboranuida en el caso en el que R^{2a} es un grupo alquilo, y vinilborato, 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano, éster de borato de vinilo, sal metálica de viniltrifluoroboranuida, borato de alilo, éster de borato de alilo o sal metálica de alil(trifluoro)boranuida en el caso en el que R^{2a} sea un grupo alqueno.

No hay limitaciones particulares en el resto éster del éster de alquilborato, metal de la sal metálica del trifluoro(alquilo)boranuida, resto éster del alquenilborato y metal de la sal metálica del trifluoro(alqueno)boranuida siempre que sean compuestos conocidos o se sintetizan de acuerdo con procedimientos conocidos.

Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, la reacción temperatura es normalmente de -10 °C a 200 °C y preferentemente de 0 °C a 150 °C.

Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 48 horas y preferentemente de 10 minutos a 12 horas.

Tras la finalización de la reacción, el compuesto deseado de esta reacción puede obtenerse mediante, por ejemplo, concentración de la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo y lavando con agua seguido de la separación de la fase orgánica que contiene el compuesto deseado, secado con sulfato sódico anhidro y similares y la retirada por destilación del disolvente.

El compuesto resultante puede purificarse adicionalmente si fuese necesario usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía en columna sobre gel de sílice o similares.

Además, en el caso en el que R^{2a} es un grupo alqueno, este grupo alqueno puede convertirse en un grupo alquilo correspondiente realizando la reacción de hidrogenación de acuerdo con las condiciones de reacción similares a las de la etapa 1-2a1 descritas posteriormente.

(Etapa 1-1d2)

Esta etapa es una etapa para convertir un grupo saliente (-OX¹) en un grupo metilsulfanilo, y se realiza haciendo reaccionar metanotiol o una sal metálica de metanotiol en un disolvente inerte y en presencia o ausencia de a base.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre el disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta un cierto grado, los ejemplos preferidos incluyen hidrocarburos aromáticos, tal como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados, tal como diclorometano o cloroformo; ésteres, tal como acetato de etilo o propiloacetato; éteres, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano; nitrilos, tal como acetonitrilo; amidas, tal como formamida o N,N-dimetilformamida; alcoholes, tal como metanol o etanol; sulfóxidos, tal como dimetilosulfóxido; una mezcla de una pluralidad de disolventes orgánicos en una relación arbitraria, y una mezcla de los mismos con agua en una relación arbitraria.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre el metal en una sal metálica del metanotiol usado, los ejemplos preferidos incluyen metales alcalinos, tal como sodio y metales alcalinotérreos, tal como magnesio.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre la base usada siempre que se use como una base en reacciones convencionales, los ejemplos preferidos incluyen bases orgánicas, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina o piridina; carbonatos metal alcalinos, tal como carbonato sódico o carbonato potásico; carbonatos metal alcalinotérreos, tal como carbonato de calcio; hidrogenocarbonatos metal alcalinos, tal como hidrogenocarbonato potásico; hidrogenocarbonatos metal alcalinotérreos, tal como hidrogenocarbonato cálcico; hidróxidos metal alcalinos, tal como hidróxido sódico; hidróxidos metal alcalinotérreos, tal como hidróxido cálcico; fosfatos metal alcalinos, tal como fosfato tripotásico; y alcóxidos metálicos, tal como *terc*-butóxido sódico o *terc*-butóxido potásico.

Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, la temperatura de reacción es normalmente de -10 °C a 150 °C y preferentemente de 0 °C a 100 °C.

Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 48 horas y preferentemente de 10 minutos a 12 horas.

- 5 Tras la finalización de la reacción, puede obtenerse el compuesto deseado de la presente reacción mediante, por ejemplo, concentración de la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo y lavando con agua seguido de la separación de la fase orgánica que contiene el compuesto deseado, secado con sulfato sódico anhidro y similares, y la retirada por destilación del disolvente.

- 10 El compuesto resultante puede purificarse adicionalmente si fuese necesario usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía en columna sobre gel de sílice o similares.

(Etapa 1-1e)

- 15 Esta etapa es una etapa para convertir R^{1a} en R^{1b}, y el procedimiento de síntesis varía de acuerdo con los tipos de heterociclos del anillo Q¹. A continuación se proporciona una descripción del caso en el que R^{1a} tiene el anillo Q¹, el anillo Q¹ es un heterociclo que contiene un átomo de nitrógeno y el heterociclo tienen un grupo Pro⁴ en este átomo de nitrógeno.

Los Ejemplos de las reacciones esenciales de (Etapa 1-1e) incluyen los siguientes:

Etapa 1-1e1: reacción de desprotección del grupo protector Pro⁴; y

Etapa 1-1e2: reacción para introducir el sustituyente R⁸.

- 20 Las fórmulas de reacción anteriormente mencionadas de la Etapa 1-1e1 y Etapa 1-1e2 indican el caso en el que R^{1a} es un grupo piperidin-4-ilo que tiene un grupo protector Pro⁴ en la posición 1, y la siguiente explicación de la Etapa 1-1e1 indica el caso en el que Pro⁴ es un grupo *terc*-butoxicarbonilo, pero la Etapa 1-1e1 no se limita a ellos.

(Etapa 1-1e1)

- 25 Esta etapa es una etapa para producir un compuesto que tiene la fórmula (5) o (8) general. Dependiendo del Pro⁴ usado como un grupo protector, se describe un procedimiento conocido, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a ed., Greene, T.W., Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, y similares, se selecciona adecuadamente, y esta etapa se realiza de acuerdo con la misma. En el caso en el que Pro⁴ es un grupo *terc*-butoxicarbonilo, esta etapa se realiza añadiendo un reactivo adecuado a un compuesto que tiene la fórmula (4) o (7) general en un disolvente inerte.

- 30 Aunque no hay limitaciones particulares sobre el disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta un cierto grado, los ejemplos preferidos incluyen hidrocarburos aromáticos, tal como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados, tal como diclorometano o cloroformo; éteres, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano; ésteres, tal como acetato de etilo o propiloacetato; nitrilos, tal como acetonitrilo; amidas, tal como formamida o N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; y una mezcla de una pluralidad de disolventes orgánicos en una relación arbitraria.

- 35 Aunque no hay limitaciones particulares sobre el reactivo usado siempre que se use como un reactivo que desprotege un grupo *terc*-butoxicarbonilo en reacciones convencionales, los ejemplos preferidos incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico; ácidos orgánicos, tal como ácido acético o ácido trifluoroacético; ácidos de Lewis, tal como yoduro de trimetilsililo o trifluoruro de boro; cloruros de ácido, tal como cloruro de acetilo; e hidóxidos metal alcalinos, tal como hidróxido sódico.

- 40 Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, la temperatura de reacción es normalmente de -10 °C a 100 °C y preferentemente de 10 °C a 50 °C.

Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 24 horas y preferentemente de 10 minutos a 6 horas.

- 45 Tras la finalización de la reacción, puede obtenerse una sustancia sólida mediante la retirada por destilación del disolvente y añadiendo n-hexano o similar al residuo resultante. Esta sustancia se obtiene por filtración, y posteriormente se seca para obtener una sal del compuesto que tiene la fórmula (5) o (8) general. Por otro lado, en el caso en el que una sustancia sólida es incapaz de obtenerse mediante la adición de n-hexano, puede obtenerse el compuesto deseado mediante la extracción de una sustancia orgánica con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo seguido de la concentración de la fase orgánica después de haberse secado con un procedimiento usado comúnmente, o concentrándose, ya que está a presión reducida.

- 50

(Etapa 1-1e2)

Esta etapa puede realizarse de acuerdo con (i) Etapa 1-1e2-1; (ii) una combinación de Etapas 1-1e2-2 y 1-1e2-3; o (iii)

una combinación de Etapas 1-1e2-2, 1-1e2-4 y 1-1e2-5,

(Etapa 1-1e2-1)

5 Esta etapa es una etapa para producir un compuesto que tiene la fórmula (6) o (9) general, y se realiza haciendo reaccionar un arilhaluro o heteroarilhaluro sustituido o sin sustituir, o arilpseudohaluro o heteroarilpseudohaluro que contienen el anillo Q² y el anillo Q³ con un compuesto que tiene la fórmula (5) o (8) general en un disolvente inerte, en presencia o ausencia de una base, en presencia o ausencia de un aditivo, y en presencia de un catalizador de metal. Esta condición de reacción se selecciona adecuadamente a partir de procedimientos conocidos descritos en, por ejemplo, Tsuji, J., *Palladium Reagents and Catalysts*, John Wiley & Sons, Inc., Inglaterra, 2004; Jiang, L., Buchwald, S.L., *Palladium-Catalyzed Aromatic Carbon-Nitrogen Bond Formation*; Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, de Meijere, A., Diederich, F., Wiley-VCH, Weinheim, 2004, Capítulo 13 y similares, y esta etapa se realiza de acuerdo con la misma. Aunque las condiciones de reacción de esta etapa son preferentemente como siguen a continuación, no se limitan a las mismas.

15 Aunque no hay limitaciones particulares sobre el disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta un cierto grado, los ejemplos preferidos incluyen hidrocarburos aromáticos, tal como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados, tal como diclorometano o cloroformo; ésteres, tal como acetato de etilo o propiloacetato; éteres, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano; alcoholes, tal como metanol, etanol o *tert*-butanol; nitrilos, tal como acetonitrilo, amidas, tal como formamida o N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; una mezcla de una pluralidad de disolventes orgánicos en una relación arbitraria, y una mezcla de los mismos con agua en una relación arbitraria.

20 Aunque no hay limitaciones particulares sobre la base usada siempre que se use como una base en reacciones convencionales, los ejemplos preferidos incluyen bases orgánicas, tal como trietilamina, N,N-diisopropilamina, N-metilmorfolina, lutidina o piridina; carbonatos metal alcalinos, tal como carbonato sódico o carbonato potásico; carbonatos metal alcalinotérreos, tal como carbonato de calcio; hidrogenocarbonatos metal alcalinos, tal como hidrogenocarbonato potásico; hidrogenocarbonatos metal alcalinotérreos, tal como hidrogenocarbonato cálcico; hidróxidos metal alcalinos, tal como hidróxido sódico; hidróxidos metal alcalinotérreos, tal como hidróxido cálcico; acetatos metal alcalino, tal como acetato sódico o acetato potásico, fosfatos metal alcalinos, tal como fosfato tripotásico; alcóxidos metálicos, tal como *tert*-butóxido sódico o *tert*-butóxido potásico; amidas organometálicas, tal como diisopropilamida de litio o hexametildisilazida sódica; compuestos organometálicos, tal como *tert*-butillitio; e hidruros metálicos, tal como hidruro potásico.

30 Aunque no hay limitaciones particulares sobre el aditivo usado siempre que se use en procedimientos conocidos, los ejemplos preferidos incluyen óxidos metálicos, tal como óxido de plata o alumina; fosfinas, tal como trifenilfosfina, tri-*tert*-butil-fosfina, triciclohexilfosfina, tri(*o*-tolilo)fosfina, difenilfosfinoferroceno, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo(S-PHOS), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1, 1'-bifenilo (X-PHOS) o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo(BINAP); óxidos de fosfina, tal como trifenilfosfinaóxido; sales metálicas, tal como cloruro de litio, fluoruro potásico o fluoruro de cesio; y sales de amonio, tal como bromuro de tetrabutilamonio. Estos pueden usarse en combinación en una relación arbitraria.

40 Aunque no hay limitaciones particulares sobre el catalizador de metal usado siempre que se use en procedimientos conocidos, los ejemplos preferidos incluyen catalizadores de paladio, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio, bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio, diacetato de paladio, un complejo difenilfosfinoferroceno dicloruro de paladio, un complejo benzonitrilo dicloruro de paladio, un complejo acetonitrilo dicloruro de paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio, 3-cloropiridina[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazo-2-ilideno]paladio o paladio-carbono activado.

45 Un pseudohaluro se refiere a un compuesto que tiene un grupo pseudohalógeno, y el grupo pseudohalógeno se refiere a un grupo que se conoce que experimenta una adición oxidativa a un catalizador de metal de baja valencia de la misma manera que los átomos de halógeno en una reacción de acoplamiento usando un catalizador de metal de transición. Aunque no hay limitaciones particulares sobre el grupo pseudohalógeno siempre que sea un grupo en el que se sabe que sucede la reacción de adición oxidativa anteriormente mencionada, los ejemplos incluyen grupos sulfoniloxi, tal como un grupo trifluorometanosulfoniloxi, un grupo metanosulfoniloxi o un grupo *p*-toluenosulfoniloxi; grupos aciloxi, tal como un grupo acetiloxi; grupos diazonio y grupos fosfoniloxi.

50 No hay limitaciones particulares sobre el arilhaluro o heteroarilhaluro sustituido o sin sustituir, o arilpseudohaluro o heteroarilpseudohaluro usado siempre que sea un compuesto conocido o se sintetice de acuerdo con procedimientos conocidos.

Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, la temperatura de reacción es normalmente de -10 °C a 200 °C y preferentemente de 0 °C a 150 °C.

55 Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 48 horas y preferentemente de 10 minutos a 12 horas.

Tras la finalización de la reacción, puede obtenerse el compuesto deseado de esta reacción mediante, por ejemplo,

concentración de la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo y lavando con agua seguido de la separación de la fase orgánica que contiene el compuesto deseado, secado con sulfato sódico anhidro y similares, y la retirada por destilación del disolvente.

5 El compuesto resultante puede purificarse adicionalmente si fuese necesario usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía en columna sobre gel de sílice o similares.

(Etapa 1-1e2-2)

10 Esta etapa es una etapa haciendo reaccionar un arilhaluro o heteroarilhaluro sustituido o sin sustituir, o arilpseudohaluro o heteroarilpseudohaluro que contiene el anillo Q² y que no contiene el anillo Q³ con un compuesto que tiene la fórmula (5) o (8) general en un disolvente inerte, en presencia o ausencia de a base, en presencia o ausencia de un aditivo, y en presencia de un catalizador de metal.

Esta etapa puede realizarse de acuerdo con Etapa 1-1e2-1.

(Etapa 1-1e2-3)

15 Esta etapa es una etapa para hacer reaccionar un compuesto que tiene un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno o un grupo -OX¹ en el anillo Q² obtenido en la Etapa 1-1e2-2 con un ácido arilborónico o un ácido heteroarilborónico sustituido o sin sustituir en un disolvente inerte, en presencia o ausencia de a base, en presencia o ausencia de un aditivo, y en presencia de un catalizador de metal, que de ese modo produce un compuesto que tiene la fórmula (6) o (9) general. Esta condición de reacción se selecciona adecuadamente a partir de procedimientos conocidos descritos en, por ejemplo, Miyaura, N., Yamada, K., Suzuki, A., Tetrahedron Lett., 1979, 36, 3437; Miyaura, N., Suzuki, A., Chem. Rev., 1995, 95, 2457 y similares, y esta etapa se realiza de acuerdo con ella. Aunque las condiciones de reacción de esta etapa son preferentemente las que siguen a continuación, no se limitan a las mismas.

20 Aunque no hay limitaciones particulares sobre el disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta un cierto grado, los ejemplos preferidos incluyen hidrocarburos aromáticos, tal como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados, tal como diclorometano o cloroformo; ésteres, tal como acetato de etilo o propiloacetato; éteres, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano; alcoholes, tal como metanol, etanol o *tert*-butanol; nitrilos, tal como acetonitrilo, amidas, tal como formamida o N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; una mezcla de una pluralidad de disolventes orgánicos en una relación arbitraria, y una mezcla de los mismos con agua en una relación arbitraria.

25 Aunque no hay limitaciones particulares sobre la base usada siempre que se use como una base en reacciones convencionales, los ejemplos preferidos incluyen bases orgánicas, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina o piridina; carbonatos metal alcalinos, tal como carbonato sódico o carbonato potásico; carbonatos metal alcalinotérreos, tal como carbonato de calcio; hidrogenocarbonatos metal alcalinos, tal como hidrogenocarbonato potásico; hidrogenocarbonatos metal alcalinotérreos, tal como hidrogenocarbonato cálcico; hidróxidos metal alcalinos, tal como hidróxido sódico o hidróxidos metal alcalinotérreos, tal como hidróxido cálcico; acetatos metal alcalino, tal como acetato sódico o acetato potásico, fosfatos metal alcalinos, tal como fosfato tripotásico; alcóxidos metálicos, tal como *tert*-butóxido sódico o *tert*-butóxido potásico; amidas organometálicas, tal como diisopropilamida de litio o hexametildisilazida sódica; compuestos organometálicos, tal como *tert*-butilitio; e hidruros metálicos, tal como hidruro potásico.

30 Aunque no hay limitaciones particulares sobre el aditivo usado siempre que se use en procedimientos conocidos, los ejemplos preferidos incluyen óxidos metálicos, tal como óxido de plata o alumina; fosfinas, tal como trifenilfosfina, tri-*tert*-butil-fosfina, triciclohexilfosfina, tri(o-tolilo)fosfina, difenilfosfinoferroceno, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo(S-PHOS), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1, 1'-bifenilo (X-PHOS) o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo(BINAP); óxidos de fosfina, tal como trifenilfosfinaóxido; sales metálicas, tal como cloruro de litio, fluoruro potásico o fluoruro de cesio; y sales de amonio, tal como bromuro de tetrabutilamonio. Estas pueden usarse en combinación en una relación arbitraria.

35 Aunque no hay limitaciones particulares sobre el catalizador de metal usado siempre que se use en procedimientos conocidos, los ejemplos preferidos incluyen catalizadores de paladio, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio, bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio, diacetato de paladio, complejo difenilfosfinoferroceno dicloruro de paladio, complejo benzonitrilo dicloruro de paladio, complejo acetonitrilo dicloruro de paladio, bis(dibencilidenacetona)paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio, 3-cloropiridina[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazo-2-ilideno]paladio o paladio-carbono activado.

Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, la temperatura de reacción es normalmente de -10 °C a 200 °C y preferentemente de 0 °C a 150 °C.

Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 48 horas y preferentemente de 10 minutos a 12 horas.

55 Tras la finalización de la reacción, puede obtenerse el compuesto deseado de esta reacción mediante, por ejemplo,

concentración de la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo y lavando con agua seguido de la separación de la fase orgánica que contiene el compuesto deseado, secado con sulfato sódico anhidro y similares, y la retirada por destilación del disolvente.

5 El compuesto resultante puede purificarse adicionalmente si fuese necesario usando un procedimiento convencional, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía en columna sobre gel de sílice o similares.

(Etapa 1-1e2-4)

10 Esta etapa es una etapa para hacer reaccionar un compuesto que tiene un grupo saliente tal como un átomo de halógeno o un grupo -OX¹ en el anillo Q² obtenido en la Etapa 1-1e2-2 con un reactivo de boro en un disolvente inerte, en presencia o ausencia de una base, en presencia o ausencia de un aditivo y en presencia de un catalizador de metal, convirtiéndose de ese modo en el compuesto de boro correspondiente. Esta condición de reacción se selecciona adecuadamente a partir de procedimientos conocidos descritos en, por ejemplo, Ishiyama, T., Murata, M., Miyaura, N., J. Org. Chem., 1995, 60, 7508; Ishiyama, T., Takagi, J., Ishida, K., Miyaura, N., Anastasi, N. R., Hartwig, J. F., J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 390; Ishiyama, T., Takagi, J., Hartwig, J. F., Miyaura, N., Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41, 3056 y similares, y esta etapa se realiza de acuerdo con ella. Aunque las condiciones de reacción de esta etapa son preferentemente las que siguen a continuación, no se limitan a las mismas.

15 Aunque no hay limitaciones particulares sobre el disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta un cierto grado, los ejemplos preferidos incluyen hidrocarburos aromáticos, tal como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados, tal como diclorometano o cloroformo; ésteres, tal como acetato de etilo o propiloacetato; éteres, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano; alcoholes, tal como metanol, etanol o *terc*-butanol; nitrilos, tal como acetonitrilo, amidas, tal como formamida o N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; una mezcla de una pluralidad de disolventes orgánicos en una relación arbitraria, y una mezcla de los mismos con agua en una relación arbitraria.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre el reactivo de boro usado siempre que se use en procedimientos conocidos, los ejemplos preferidos incluyen 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano.

25 Aunque no hay limitaciones particulares sobre la base usada siempre que se use como una base en reacciones convencionales, los ejemplos preferidos incluyen bases orgánicas, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, lutidina o piridina; carbonatos metal alcalinos, tal como carbonato sódico o carbonato potásico; carbonatos metal alcalinotérreos, tal como carbonato de calcio; hidrogenocarbonatos metal alcalinos, tal como hidrogenocarbonato potásico; hidrogenocarbonatos metal alcalinotérreos, tal como hidrogenocarbonato cálcico; hidróxidos metal alcalinos, tal como hidróxido sódico; hidróxidos metal alcalinotérreos, tal como hidróxido cálcico; acetatos metal alcalino, tal como acetato sódico o acetato potásico, fosfatos metal alcalinos, tal como fosfato tripotásico; alcóxidos metálicos, tal como *terc*-butóxido o *terc*-butóxido potásico; amidas organometálicas, tal como diisopropilamida de litio o hexametildisilazida sódica; compuestos organometálicos, tal como *terc*-butillitio; e hidruros metálicos, tal como hidruro potásico.

35 Aunque no hay limitaciones particulares sobre el aditivo usado siempre que se use en procedimientos conocidos, los ejemplos preferidos incluyen óxidos metálicos, tal como óxido de plata o alumina; fosfinas, tal como trifenilfosfina, tri-*terc*-butil-fosfina, triciclohexilfosfina, tri(o-tolilo)fosfina, difenilfosfinoferroceno, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (S-PHOS), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropil-1, 1'-bifenilo (X-PHOS) o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP); óxidos de fosfina, tal como trifenilfosfinaóxido; sales metálicas, tal como cloruro de litio, fluoruro potásico o fluoruro de cesio; y sales de amonio, tal como bromuro de tetrabutilamonio. Estas pueden usarse en combinación en una relación arbitraria.

40 Aunque no hay limitaciones particulares sobre el catalizador de metal usado siempre que se use en procedimientos conocidos, los ejemplos preferidos incluyen catalizadores de paladio, tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio, bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio, diacetato de paladio, complejo difenilfosfinoferroceno dicloruro de paladio, complejo benzonitrilo dicloruro de paladio, complejo acetonitrilo dicloruro de paladio, bis(dibencilidenacetona) paladio, tris(dibencilidenacetona)dipaladio, bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio, 3-cloropiridina[1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazo-2-ilideno] paladio o paladio-carbono activado.

Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, la temperatura de reacción es normalmente de -10 °C a 200 °C y preferentemente de 0 °C a 150 °C.

50 Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 48 horas y preferentemente de 10 minutos a 12 horas.

Tras la finalización de la reacción, puede obtenerse el compuesto deseado de la presente reacción mediante, por ejemplo, concentración de la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo y lavando con agua seguido de la separación de la fase orgánica que contiene el compuesto deseado, secado con sulfato sódico anhidro y similares, y la retirada por destilación del disolvente.

El compuesto resultante puede purificarse adicionalmente si fuese necesario usando un procedimiento convencional,

por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía en columna sobre gel de sílice o similares.

(Etapa 1-1e2-5)

5 Esta etapa es una etapa para hacer reaccionar un compuesto de boro obtenido en la Etapa 1-1e2-4 con un arilhaluro o heteroarilhaluro sustituido o sin sustituir, o arilpseudohaluro o heteroarilpseudohaluro que contiene el anillo Q³ en un disolvente inerte, en presencia o ausencia de a base, en presencia o ausencia de un aditivo, y en presencia de un catalizador de metal, produciendo de ese modo un compuesto que tiene la fórmula (6) o (9) general.

Esta etapa puede realizarse de acuerdo con Etapa 1-1e2-3.

(Etapa 1-2)

10 La Etapa 1-2 es una etapa para producir un compuesto que tiene la fórmula (1) general a partir de un compuesto que tiene la fórmula (3) general.

Los Ejemplos de reacciones esenciales incluyen:

15 Etapa 1-2a: reacción de desprotección del grupo protector Pro¹;
Etapa 1-2b: reacción de desprotección del grupo protector Pro³. Además,
Etapa 1-2c: reacción para convertir R^{1b} a R¹; y
Etapa 1-2d: puede añadirse, si fuese necesario, la reacción para convertir R^{2a} a R². Las Etapas 1-2a a 1-2d pueden realizarse en cualquier orden.

(Etapa 1-2a)

20 Esta etapa es una etapa para desproteger el grupo protector Pro¹. Un procedimiento conocido descrito en, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a ed., Greene, T.W., Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999 y similares, pueden seleccionarse adecuadamente dependiendo del Pro¹ usado y esta reacción se realiza de acuerdo con la misma. En este caso, se describe un grupo bencilo que se selecciona como un Pro¹ preferido, y un procedimiento en el que Pro¹ se convierte en un átomo de hidrógeno usando un catalizador en atmósfera de hidrógeno, en un disolvente inerte, en presencia o ausencia de un aditivo (Etapa 1-2a1), un procedimiento en el que Pro¹ se convierte en un átomo de hidrógeno usando un catalizador en presencia de un compuesto orgánico que puede servir como fuente de hidrógeno, en una atmósfera de nitrógeno o argón, en un disolvente inerte y en presencia o ausencia de un aditivo (Etapa 1-2a2) o un procedimiento en el que Pro¹ se convierte en un átomo de hidrógeno usando un ácido adecuado en un disolvente inerte (Etapa 1-2a3), pero este procedimiento no se limita a la mismo.

(Etapa 1-2a1)

30 Esta etapa es una etapa para convertir Pro¹ en un átomo de hidrógeno usando un catalizador en una atmósfera de hidrógeno, en un disolvente inerte y en presencia o ausencia de un aditivo.

35 Aunque no hay limitaciones particulares sobre el disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta un cierto grado, los ejemplos preferidos incluyen hidrocarburos aromáticos, tal como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados, tal como diclorometano o cloroformo; ésteres, tal como acetato de etilo o propiloacetato; éteres, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano; alcoholes, tal como metanol o etanol; nitrilos, tal como acetonitrilo; amidas, tal como formamida o N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tal como dimetilosulfóxido; una mezcla de una pluralidad de disolventes orgánicos en una relación arbitraria, y una mezcla de los mismos con agua en una relación arbitraria.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre el aditivo usado siempre que se use en procedimientos conocidos, los ejemplos incluyen ácido clorhídrico.

40 Aunque no hay limitaciones particulares sobre el catalizador de metal usado siempre que se use en procedimientos conocidos, los ejemplos preferidos incluyen paladio-carbono activado, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio o hidróxido de paladio.

Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, la temperatura de reacción es normalmente de -100 °C a 150 °C y preferentemente de 0 °C a 100 °C.

45 Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 1 minuto a 24 horas y preferentemente de 5 minutos a 10 horas.

50 Tras la finalización de la reacción, puede obtenerse el compuesto deseado de esta reacción mediante, por ejemplo, la retirada por filtración de una materia insoluble y la concentración del filtrado a presión reducida. El compuesto resultante puede purificarse adicionalmente si fuese necesario usando un procedimiento convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía en columna sobre gel de sílice o similares.

En el caso en el que R^{2a} es un grupo alqueno, este grupo alqueno puede convertirse en el correspondiente grupo

alquilo en esta etapa.

(Etapa 1-2a2)

5 Esta etapa es una etapa para convertir Pro^1 a un átomo de hidrógeno usando un catalizador en presencia de un compuesto orgánico que puede servir como una fuente de hidrógeno, en una atmósfera de nitrógeno o argón, en un disolvente inerte y en presencia o ausencia de un aditivo.

10 Aunque no hay limitaciones particulares sobre el disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta un cierto grado, los ejemplos preferidos incluyen hidrocarburos aromáticos, tal como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados, tal como diclorometano o cloroformo; ésteres, tal como acetato de etilo o propiloacetato; éteres, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano; alcoholes, tal como metanol o etanol; nitrilos, tal como acetonitrilo; amidas, tal como formamida o N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; una mezcla de una pluralidad de disolventes orgánicos en una relación arbitraria, y una mezcla de los mismos con agua en una relación arbitraria.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre el compuesto orgánico usado siempre que se use en procedimientos conocidos, los ejemplos incluyen ácido fórmico.

15 Aunque no hay limitaciones particulares sobre el aditivo usado siempre que se use en procedimientos conocidos, los ejemplos incluyen ácido clorhídrico.

Aunque no hay limitaciones particulares sobre el catalizador de metal usado siempre que se use en procedimientos conocidos, los ejemplos preferidos incluyen paladio-carbono activado, cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio, hidróxido de paladio o similares.

20 Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, la temperatura de reacción es normalmente de $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ y preferentemente de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 24 horas y preferentemente de 10 minutos a 6 horas.

25 Tras la finalización de la reacción, puede obtenerse el compuesto deseado de esta reacción mediante, por ejemplo, concentración de la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo y lavando con agua seguido de la separación de la fase orgánica que contiene el compuesto deseado, secado con sulfato sódico anhidro y similares, y la retirada por destilación del disolvente.

El compuesto resultante puede purificarse adicionalmente si fuese necesario usando un procedimiento convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía en columna sobre gel de sílice o similares.

30 (Etapa 1-2a3)

Esta etapa es una etapa para convertir Pro^1 a un átomo de hidrógeno usando un ácido adecuado en un disolvente inerte. Esta etapa puede realizarse de acuerdo con Etapa 1-1a2,

(Etapa 1-2b)

35 Esta etapa es una etapa para la desprotección del grupo protector Pro^3 . Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la etapa 1-1a. En el caso en el que Pro^3 es un grupo bencilo, esta etapa también puede realizarse de acuerdo con la Etapa 1-2a1,

(Etapa 1-2c)

40 Esta etapa es una etapa para convertir R^{1b} a R^1 . Esta etapa puede realizarse de acuerdo con la etapa 1-1e2. En el caso en el que R^{1b} tiene un grupo protector, esta etapa además incluye una etapa para desproteger la misma. Dependiendo del grupo protector usado, se describe un procedimiento conocido, por ejemplo, en Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a ed., Greene, T. W., Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, y similares se selecciona adecuadamente, y esta etapa se realiza de acuerdo con la misma. En este caso, se describe un grupo metoximetilo o un grupo *terc*-butil(dimetil)sililo que se selecciona como grupo protector preferido, y un procedimiento en el que se desprotege un grupo metoximetilo usando un ácido en un disolvente inerte (Etapa 1-2c1), un procedimiento en el que se desprotege un grupo *terc*-butil(dimetil)sililo usando un ácido en un disolvente inerte (Etapa 1-2c2), o un procedimiento en el que se desprotege un grupo *terc*-butil(dimetil)sililo usando un compuesto de flúor inerte (Etapa 1-2c3), pero este procedimiento no se limita al mismo.

(Etapa 1-2c1)

50 Esta etapa es una etapa para la desprotección de un grupo metoximetilo y puede realizarse de acuerdo con Etapa 1-1a2.

(Etapa 1-2c2)

Esta etapa es una etapa para desproteger un grupo *terc*-butil(dimetil)sililo, y puede realizarse de acuerdo con Etapa 1-1a2.

(Etapa 1-2c3)

- 5 Esta etapa es una etapa para desproteger un grupo *terc*-butil(dimetil)sililo y se realiza usando un compuesto de flúor en un disolvente inerte.

10 Aunque no hay limitaciones particulares sobre el disolvente usado siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida hasta un cierto grado, los ejemplos preferidos incluyen hidrocarburos aromáticos, tal como benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos halogenados, tal como diclorometano o cloroformo; ésteres, tal como acetato de etilo o propiloacetato; éteres, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano; alcoholes, tal como metanol, etanol o *terc*-butanol; nitrilos, tal como acetonitrilo; amidas, tal como formamida o N,N-dimetilformamida; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido; una mezcla de una pluralidad de disolventes orgánicos en una relación arbitraria, y una mezcla de los mismos con agua en una relación arbitraria.

- 15 Aunque no hay limitaciones particulares sobre el compuesto de flúor usado siempre que se use en la desprotección de un grupo sililo, los ejemplos preferidos incluyen fluoruro de tetrabutilamonio, difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio o similares.

Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, la temperatura de reacción es normalmente de -100 °C a 150 °C y preferentemente de -20 °C a 100 °C.

- 20 Variando de acuerdo con los compuestos del material de partida, reactivos y similares, el tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 24 horas y preferentemente de 10 minutos a 6 horas.

Tras la finalización de la reacción, puede obtenerse el compuesto deseado de esta reacción mediante, por ejemplo, concentración de la mezcla de reacción, añadiendo un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo y lavando con agua seguido de la separación de la fase orgánica que contiene el compuesto deseado, secado con sulfato sódico anhidro y similares, y la retirada por destilación del disolvente.

- 25 El compuesto resultante puede purificarse adicionalmente si fuese necesario usando un procedimiento convencional, tal como recristalización, reprecipitación, cromatografía en columna sobre gel de sílice o similares.

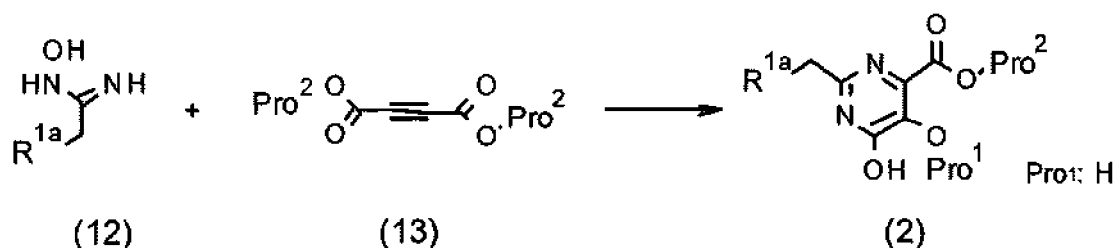
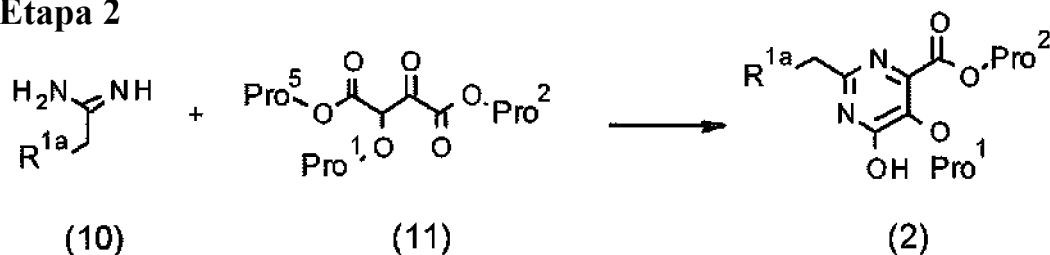
(Etapa 1-2d)

Esta etapa es una etapa para convertir R^{2a} a R², y, en el caso en el que R^{2a} es un grupo alquenilo, este grupo alquenilo puede convertirse en el correspondiente grupo alquilo de acuerdo con Etapa 1-2a1.

30 (Etapa 2)

La Etapa 2 es una etapa para producir el compuesto (2) usado en la Etapa 1.

Etapa 2



En las fórmulas anteriores, R^{1a} se refiere al mismo significado como se ha definido previamente, y Pro⁵ se refiere a un grupo protector de cada grupo funcional seleccionado a partir de grupos protectores conocidos (por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a ed., Greene, T.W., Wuts, P.G.M., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999, etc.). Aunque no hay limitaciones particulares sobre Pro⁵ siempre que esté presente de forma estable durante la reacción y no inhiba la reacción, se prefiere un grupo metilo.

Un compuesto que tiene la fórmula (2) general puede sintetizarse usando un procedimiento conocido (por ejemplo, (i) un procedimiento en el que una etanimidamida (10) sustituida y un diéster del ácido 2-alkiloxi-3-oxosuccínico (11), sintetizado de acuerdo con procedimientos conocidos, se fusionan en presencia de una base: Dreher, S.D., Ikemoto, N., Gresham, V., Liu, J., Dormer, P.G., Balsells, J., Mathre, D., Novak, T., Armstrong III, J.D., Tetrahedron Lett., 2004, 45, 6023; o (ii) un procedimiento en el que etanimidamidas N-hidroxi-sustituidas (12) y diéster del ácido acetilendicarboxílico (13) están fusionados: Culbertson, T.P., J. Heterocicl. Chem., 1979, 16, 1423), o usando un procedimiento de acuerdo con un procedimiento conocido.

Los productos de reacción obtenidos de acuerdo con cada una de las etapas anteriormente mencionadas se aislaron y se purificaron como no solvatos, sales de los mismos o diversos tipos de solvatos, tal como hidratos. Pueden producirse las sales de los mismos de acuerdo con un procedimiento convencional. El aislamiento o purificación se realiza aplicando procedimientos convencionales, tal como extracción, concentración, destilación, cristalización, filtración, recristalización, diversos tipos de cromatografía o similares.

Cada tipo de isómero puede aislarse de acuerdo con procedimientos convencionales mediante la utilización de diferencias en las propiedades físico-químicas entre isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden separarse mediante procedimientos comunes de resolución óptica (por ejemplo, cristalización fraccionada, cromatografía, etc.). Además, también pueden producirse los isómeros ópticos a partir de compuestos adecuados de material de partida ópticamente activos.

Una formulación que contiene el compuesto de la presente invención como un principio activo se prepara usando aditivos tales como un vehículo y un excipiente usado para la formulación convencional. La administración del compuesto de la presente invención puede ser por administración oral en la forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, líquidos o similares, o la administración parenteral en la forma de inyecciones (por ejemplo, inyección intravenosa, inyección intramuscular, etc.), supositorios, agentes transcutáneos, agentes nasales, inhaladores o similares. La dosificación y frecuencia de administración del compuesto de la presente invención se determina adecuadamente sobre una base individual en consideración de factores tales como síntomas y edad o género del sujeto al que se administran. La dosificación en adultos es normalmente de 0,001 a 100 mg/kg por administración para un ser humano adulto en el caso de la administración oral, y en el caso de la administración intravenosa, la dosificación es normalmente de 0,0001 a 10 mg/kg por administración para un ser humano adulto. La frecuencia de administración es normalmente de 1 a 6 veces al día, o de una vez al día a una vez cada 7 días. Es preferible que la administración a un paciente que recibe diálisis se lleve a cabo una vez antes o después de cada diálisis (preferentemente antes de la diálisis) que recibe el paciente.

Las formulaciones sólidas para administración oral de acuerdo con la presente invención pueden ser comprimidos, polvos, gránulos o similares. Dichas formulaciones se producen de acuerdo con un procedimiento convencional mezclando una o más sustancias activas con un excipiente, lubricante, disgregante o ayuda de disolución inerte. El excipiente puede ser, por ejemplo, lactosa, manitol o glucosa. El lubricante puede ser, por ejemplo, estearato de magnesio. El disgregante puede ser, por ejemplo, carboximetil almidón sódico. Los comprimidos o píldoras pueden proporcionarse con un recubrimiento de azúcar, o un recubrimiento gástrico o entérico siempre que sea necesario.

Las formulaciones líquidas para la administración oral pueden ser emulsiones, líquidos, suspensiones, jarabes, elixires farmacéuticamente aceptables o similares. Dichas formulaciones pueden contener disolventes inertes comúnmente usados (por ejemplo, agua purificada o etanol) y pueden contener además solubilizantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, edulcorantes, correctores, fragancias o conservantes.

Las inyecciones para la administración parenteral pueden ser formulaciones líquidas, suspensiones o emulsiones, estériles acuosas o no acuosas. Los disolventes acuosos para preparaciones inyectables pueden ser, por ejemplo, agua destilada o solución salina fisiológica. Los disolventes no acuosos para inyecciones pueden ser, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, alcoholes tales como etanol y Polisorbato 80 (nombre de la Farmacopea Japonesa). Dichas formulaciones pueden contener además agentes isotónicos, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, disgregantes, estabilizantes o ayudas de disolución. Estas formulaciones pueden esterilizarse, por ejemplo, pasando a través de un filtro retenedor de bacterias, incorporación de un bactericida o irradiación. Además, también es posible usar, como estas formulaciones, composiciones obtenidas disolviendo o suspendiendo una composición sólida estéril en agua o un disolvente para inyección estéril antes de su uso.

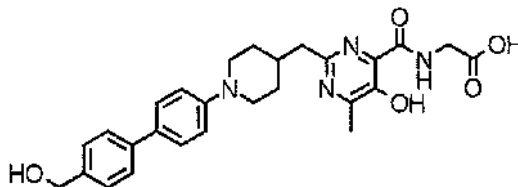
Ejemplos

Aunque la siguiente proporciona ejemplos y ejemplos de ensayo para explicar la presente invención con más detalle, el ámbito de la presente invención no se limita a ellos.

(Ejemplo 1)

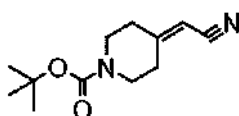
Ácido ({{[5-hidroxi-2-({[1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino}acético

[Químico 12]



5 (1) 4-(cianometil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[Químico 13]

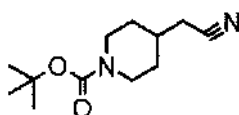


Se disolvió cianometilfosfonato dietílico (16 ml, 100 mmol) en tetrahidrofurano (360 ml), y se añadieron una solución de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (1 M, 100 ml, 100 mmol) y una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (18 g, 91 mmol) en tetrahidrofurano (36 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -70 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 40 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo, y el extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,41 (hexano/acetato de etilo=3/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (22 g) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento cuantitativo).
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 5,19 (1H, s), 3,56-3,46 (4H, m), 2,56 (2H, t, J = 5 Hz), 2,33 (2H, t, J = 5 Hz), 1,48 (9H, s).

(2) 4-(cianometil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20

[Químico 14]

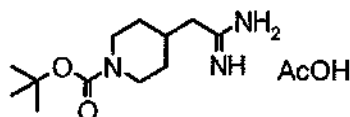


Se disolvió 4-(cianometil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 g, 91 mmol) en acetato de etilo (400 ml), y se añadió paladio al 10%-carbono activado (3,0 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3,5 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró con celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,38 (hexano/acetato de etilo=3/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (23 g) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento cuantitativo).
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,24-4,07 (2H, m), 2,78-2,64 (2H, m), 2,32 (2H, d, J = 6 Hz), 1,89-1,75 (3H, m), 1,46 (9H, s), 1,32-1,21 (2H, m).

30

(3) acetato de 4-(2-amino-2-iminoetil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

[Químico 15]



Se disolvió 4-(cianometil) piperidin-1-carboxilato *terc*-butilo (91 mmol) en etanol (200 ml), y se añadió una solución acuosa de hidroxilamina (50%, 17 ml, 170 mmol), seguido de calentamiento a reflujo durante 3,5 horas. La solución de reacción se enfrió y posteriormente se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[2-amino-2-(hidroxiimino)etil] piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido amorfo incoloro. Este se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml), y se añadieron acético anhídrido (17 ml, 180 mmol) y trietilamina (15 ml,

35

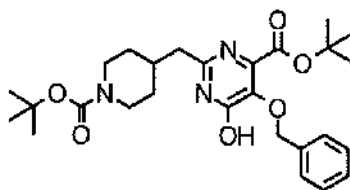
180 mmol) a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. Después de la solución de reacción, se diluyó con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua, se diluyó con ácido clorhídrico y agua y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el sólido resultante se lavó con hexano para proporcionar

5 4-[2-(acetoxiimino)-2-aminoetil]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco. Este se disolvió en etanol (200 ml) y diclorometano(40 ml), y se añadió paladio al 10% -carbono activado (3,6 g), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se filtró con celite, y posteriormente el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (24 g, 79 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 85%).

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,99-3,86 (2H, m), 2,81-2,58 (2H, m), 2,23 (2H, d, J = 8 Hz), 1,85 (1H, m), 1,64 (3H, s), 1,64-1,56 (2H, m), 1,40 (9H, s), 0,99-1,08 (2H, m).

(4) 5-(benciloxi)-2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-6-hidroxipirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo

[Químico 16]



15 Se disolvió diisopropilamina (30 ml, 210 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), y se añadió gota a gota una solución de *n*-butilitio en hexano (2,77 M, 77 ml, 210 mmol) a 3 °C, seguido de agitación a -78 °C durante 30 minutos para preparar una solución de diisopropilamida de litio (LDA) en tetrahidrofurano.

Se disolvieron metiloxalato de *tert*-butilo (34 g, 210 mmol) y (benciloxi)acetato de metilo (35 g, 190 mmol) en tetrahidrofurano (250 ml) y se añadió gota a gota una solución de LDA en tetrahidrofurano preparada a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 3 horas. La temperatura de la solución de reacción se elevó gradualmente a -40 °C, y posteriormente se añadió ácido clorhídrico (2 M, 210 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar 4-*tert*-butilo1-metilo2-(benciloxi)-3-oxosuccinato (62 g) en forma de un aceite de color amarillo.

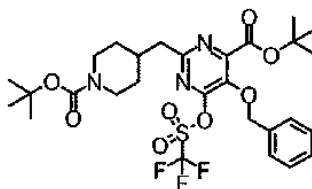
25 Se disolvieron una parte de este aceite (36 g, 120 mmol) y acetato de *tert*-butil 4-(2-amino-2-iminoetil)piperidin-1-carboxilato (24 g, 79 mmol) en metanol (240 ml), y a 3 °C se añadió una solución de metóxido sódico en metanol (28%, 48 ml, 240 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14,5 horas. Se añadió ácido clorhídrico (1 M, 130 ml) a la solución de reacción, y posteriormente se recogió por filtración un sólido depositado para proporcionar el compuesto del título (26 g, 52 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 66%).

30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,47-7,44 (2H, m), 7,40-7,31 (3H, m), 5,23 (2H, s), 4,21-3,91 (2H, m), 2,74-2,58 (2H, m), 2,62 (2H, d, J = 7 Hz), 2,06 (1H, m), 1,69-1,60 (2H, m), 1,53 (9H, s), 1,43 (9H, s), 1,28-1,16 (2H, m).

(5) 5-(benciloxi)-2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-6-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]pirimidin-4-carboxilato *tert*-butilo

35

[Químico 17]

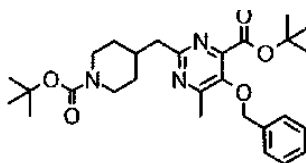


Se disolvió 5-(benciloxi)-2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-6-hidroxipirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo (5,0 g, 10 mmol) en diclorometano(100 ml), y se añadieron trifluorometanosulfónico anhídrido (2,1 ml, 12 mmol) y trietilamina (2,1 ml, 15 mmol) a -78 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de la solución de reacción, se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,63 (hexano/acetato de etilo=2/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (6,0 g, 9,5 mmol) en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 95%).

45 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,44-7,36 (5H, m), 5,14 (2H, s), 4,21-3,95 (2H, m), 2,88 (2H, d, J = 7 Hz), 2,80-2,62 (2H, m), 2,07 (1H, m), 1,67-1,60 (2H, m), 1,57 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,27-1,17 (2H, m).

(6) 5-(benciloxi)-2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo

[Químico 18]



Se

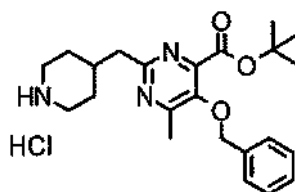
disolvió

5 5-(benciloxi)-2-([1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil)-6-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi)pirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo (6,0 g, 9,5 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) y, a temperatura ambiente, se añadieron ácido metilborónico (1,8 g, 30 mmol), óxido de plata (6,7 g, 29 mmol), carbonato potásico (4,0 g, 29 mmol) y un complejo de diclorometano dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (0,78 g, 0,96 mmol), seguido de calentamiento a reflujo durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y posteriormente los extractos insolubles se retiraron por filtración. Después de que el filtrado se concentrase a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etil), y una fracción correspondiente al valor $V_r = 0,34$ (hexano/acetato de etilo=2/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,4 g, 8,8 mmol) en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 93%).

10 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,44-7,34 (5H, m), 5,00 (2H, s), 4,17-3,98 (2H, m), 2,85 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2,77-2,64 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,09 (1H, m), 1,66-1,59 (2H, m), 1,59 (9H, s), 1,45 (9H, s), 1,30-1,19 (2H, m).

15 (7)clorhidrato de *tert*-butil 5-(benciloxi)-6-metil-2-(piperidin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxilato

[Químico 19]

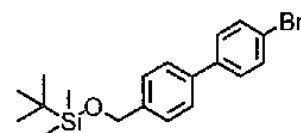


20 Se disolvió 5-(benciloxi)-2-([1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo (4,4 g, 8,8 mmol) en acetato de etilo (44 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (4 M, 68 ml, 270 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron hexano (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) a la solución de reacción, con lo cual se depositó un sólido. El sólido resultante se recogió por filtración, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,7 g, 8,5 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 95%).

25 RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,47-7,34 (5H, m), 4,99 (2H, s), 3,26-3,18 (2H, m), 2,90-2,78 (2H, m), 2,78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2,46 (3H, s), 2,12 (1H, m), 1,78-1,70 (2H, m), 1,51 (9H, s), 1,51-1,39 (2H, m).

(8) [(4'-Bromobifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano

[Químico 20]

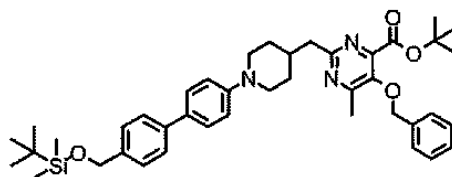


30 Se disolvieron (4'-bromobifenil-4-il)metanol (0,70 g, 2,7 mmol) e imidazol (0,54 g, 8,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), y se añadió *tert*-butildimetilclorosilano (1,2 g, 8,0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, que se extrajo con acetato de etilo, y posteriormente se lavó secuencialmente con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de que la fase orgánica se concentrara a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etil), y una fracción correspondiente al valor $V_r = 0,90$ (hexano/acetato de etilo=9/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,92 g, 2,4 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 91%).

35 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,55 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,52 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,45 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,40 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4,78 (2H, s), 0,96 (9H, s), 0,12 (6H, s).

40 (9) 5-(benciloxi)-2-([1-[4'-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metil-pirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo

[Químico 21]

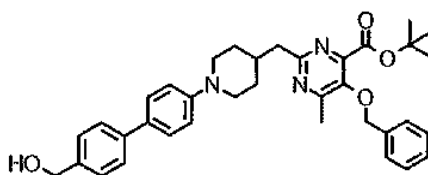


Se suspendieron clorhidrato de *tert*-butil 5-(benziloxi)-6-metil-2-(piperidin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxilato (1,0 g, 2,3 mmol), [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano (0,92 g, 2,4 mmol), *tert*-butóxido sódico (0,67 g, 7,0 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo(X-PHOS) (0,11 g, 0,23 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,11 g, 0,12 mmol) en tolueno (50 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró con celite y posteriormente el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etil), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,50 (hexano/acetato de etilo=2/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,98 g, 1,4 mmol) en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 61%).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,52 (2H, d, J = 8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8 Hz), 7,45-7,32 (7H, m), 6,99 (2H, d, J = 8 Hz), 5,01 (2H, s), 4,76 (2H, s), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 2,91 (2H, d, J = 7 Hz), 2,75 (2H, t, J = 12 Hz), 2,46 (3H, s), 2,17-2,06 (1H, m), 1,80 (2H, d, J = 12 Hz), 1,59 (9H, s), 1,54 (2H, c, J = 12 Hz), 0,95 (9H, s), 0,11 (6H, s).

(10) 5-(benziloxi)-2-((1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo

[Químico 22]

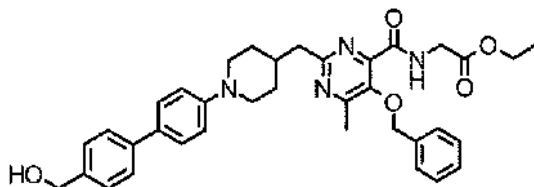


Se disolvió 5-(benziloxi)-2-((1-[4'-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil]bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo (0,98 g, 1,4 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 1,0 ml, 4 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción para la neutralización, seguido de la extracción con acetato de etilo, y posteriormente la fase orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,81 g, 1,4 mmol) en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 99%).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,56 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 7,45-7,34 (7H, m), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 5,01 (2H, s), 4,72 (2H, s), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 2,91 (2H, d, J = 7 Hz), 2,76 (2H, t, J = 12 Hz), 2,46 (3H, s), 2,17-2,06(1H, m), 1,80 (2H, d, J = 12 Hz), 1,59 (9H, s), 1,54 (2H, c, J = 12 Hz).

(11) (([5-(benziloxi)-2-((1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo

[Químico 23]



Se disolvió 5-(benziloxi)-2-((1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo (0,81 g, 1,4 mmol) en un disolvente mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml), y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (5 M, 10 ml, 50 mmol), seguido de agitación a 50 °C durante 15 minutos. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió ácido clorhídrico (5 M, 10 ml, 50 mmol), seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 5-(benziloxi)-2-((1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-6-metilpirimidin-4-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo.

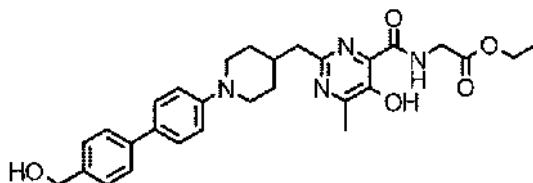
Este se disolvió en un disolvente mezcla de tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml), y se añadieron clorhidrato de éster etílico de glicina (0,30 g, 2,1 mmol), cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorolinio (0,51 g,

1,8 mmol) y N-metilmorfolina(0,39 ml, 3,5 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: diclorometano/acetato de etilo), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,60 (hexano/acetato de etilo=1/4) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,32 g, 0,53 mmol) en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 38%).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,36 (1H, t, J = 6 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8 Hz), 7,52-7,47 (4H, m), 7,43-7,34 (5H, m), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 5,12 (2H, s), 4,73 (2H, d, J = 6 Hz), 4,30-4,19 (4H, m), 3,75 (2H, d, J = 12 Hz), 2,90 (2H, d, J = 7 Hz), 2,78 (2H, t, J = 12 Hz), 2,47 (3H, s), 2,17-2,07 (1H, m), 1,79 (2H, d, J = 12 Hz), 1,59-1,48 (2H, m), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz).

(12) ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo

[Químico 24]



Se disolvió ([5-(benciloxi)-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo (0,43 g, 0,71 mmol) se disolvió en un disolvente mezcla de acetato de etilo (20 ml) y diclorometano(20 ml), y se añadió paladio al 10% -carbono activado (0,080 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró con celite, y el filtrado se concentró a presión reducida, con lo que se depositó un sólido. El sólido resultante se recogió por filtración, y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,34 g, 0,66 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 93%).

EM m/z: 519 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,83 (1H, s), 9,52 (1H, t, J = 6 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8 Hz), 5,17 (1H, s a), 4,50 (2H, s), 4,15 (2H, c, J = 7 Hz), 4,09 (2H, d, J = 6 Hz), 3,74 (2H, d, J = 12 Hz), 2,79 (2H, d, J = 7 Hz), 2,70 (2H, t, J = 12 Hz), 2,45 (3H, s), 2,15-2,05 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,37 (2H, c, J = 12 Hz), 1,21 (3H, t, J = 7 Hz).

(13) Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

Se disolvió ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo (0,22 g, 0,42 mmol) se disolvió en un disolvente mezcla de metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), y se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1 M, 5,0 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y ácido clorhídrico (1 M, 5,0 ml) al residuo resultante, con lo que se depositó un sólido. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,17 g, 0,35 mmol) en forma de un sólido de color blanco amarillento pálido (rendimiento del 82%).

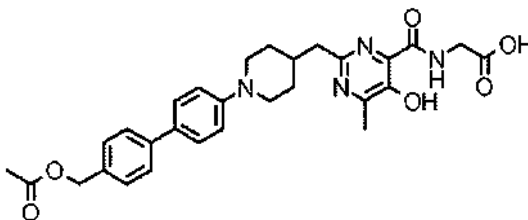
EM m/z: 491 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,87 (1H, s a), 11,92 (1H, s), 9,42 (1H, t, J = 6 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 5,17 (1H, t, J = 6 Hz), 4,51 (2H, d, J = 6 Hz), 4,01 (2H, d, J = 6 Hz), 3,74 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,70 (2H, t, J = 12 Hz), 2,45 (3H, s), 2,15-2,04 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,37 (2H, c, J = 12 Hz).

(Ejemplo 2)

Ácido ([2-({1-[4'-(acetoximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

[Químico 25]



Se disolvió ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético (0,13 g, 0,27 mmol) en acetonitrilo (8 ml), y se añadieron acético anhídrido (0,063 ml, 0,67 mmol),

trietilamina (0,092 ml, 0,66 mmol) y 4-dimetilaminopiridina(0,081 g, 0,66 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de que la solución de reacción se concentrara a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: diclorometano/metanol), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,20 (diclorometano/metanol=9/1)

5 mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida. Un disolvente mezcla de etanol y agua se añadió al residuo, con lo que se depositó un sólido. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,070 g, 0,13 mmol) en forma de un sólido de color blanco amarillento pálido (rendimiento del 50%).

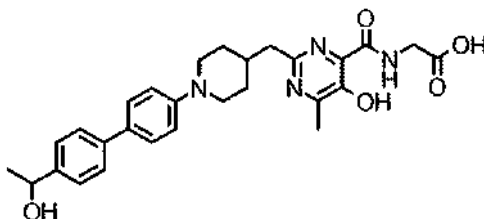
EM m/z: 533 (M+H)⁺;

10 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,86 (1H, s a), 11,91 (1H, s), 9,42 (1H, s a), 7,59 (2H, d, J = 8 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 5,08 (2H, s), 4,01 (2H, d, J = 6 Hz), 3,75 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 6 Hz), 2,71 (2H, t, J = 12 Hz), 2,44 (3H, s), 2,16-2,03 (1H, m), 2,07 (3H, s), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, c, J = 12 Hz).

(Ejemplo 3)

15 Ácido ([{5-hidroxi-2-({1-[4'-(1-hidroxietil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

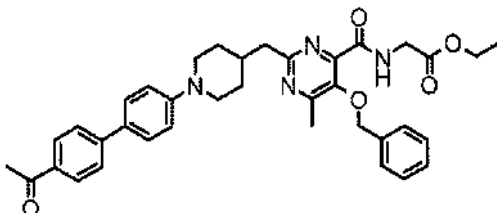
[Químico 26]



(1) ([{2-({1-[4'-acetilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo

20

[Químico 27]



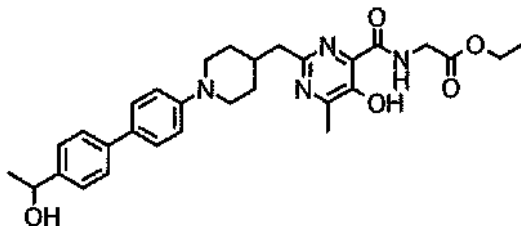
De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) y 1-(11), pero usando 1-(4'-bromobifenil-4-il)etanona en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 35%) en forma de un sólido de color amarillo.

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,35 (1H, t, J = 5 Hz), 7,99 (2H, d, J = 9 Hz), 7,65 (2H, d, J = 9 Hz), 7,56 (2H, d, J = 9 Hz), 7,51-7,47 (2H, m), 7,42-7,34 (3H, m), 7,01 (2H, d, J = 9 Hz), 5,13 (2H, s), 4,27 (2H, c, J = 7 Hz), 4,25 (2H, d, J = 5 Hz), 3,79 (2H, d, J = 13 Hz), 2,90 (2H, d, J = 7 Hz), 2,81 (2H, t, J = 13 Hz), 2,62 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,20-2,09 (1H, m), 1,80 (2H, d, J = 13 Hz), 1,59-1,47 (2H, m), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) ([{5-hidroxi-2-({1-[4'-(1-hidroxietil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo

30

[Químico 28]



Se disolvió ([{2-({1-[4'-acetilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino) acetato de etilo (0,67 g, 1,1 mmol) se disolvió en un disolvente mezcla de acetato de etilo (35 ml) y diclorometano(35 ml), y se añadió paladio al 10%-carbono activado (0,65 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 8 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de que la solución de reacción se filtrase con celite, el filtrado se concentró a presión

35

reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: diclorometano/acetato de etilo), y una fracción correspondiente al valor $V_r = 0,27$ (diclorometano/acetato de etilo = 1/3) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,44 g, 0,82 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 77%).

5 EM m/z: 533 (M+H)⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,37 (1H, s), 8,50 (1H, t, J = 6 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 9 Hz), 7,41 (2H, d, J = 9 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8 Hz), 4,98-4,90 (1H, m), 4,29 (2H, c, J = 7 Hz), 4,23 (2H, d, J = 6 Hz), 3,74 (2H, d, J = 12 Hz), 2,84 (2H, d, J = 7 Hz), 2,76 (2H, t, J = 12 Hz), 2,54 (3H, s), 2,13-2,01 (1H, m), 1,78 (2H, d, J = 12 Hz), 1,59-1,45 (2H, m), 1,54 (3H, d, J = 7 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7 Hz).

10 (3) Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(1-hidroxi-etil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

De acuerdo con el Ejemplo 1-(13), pero usando ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(1-hidroxi-etil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo en lugar de ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 96%) en forma de un sólido de color pardo pálido.

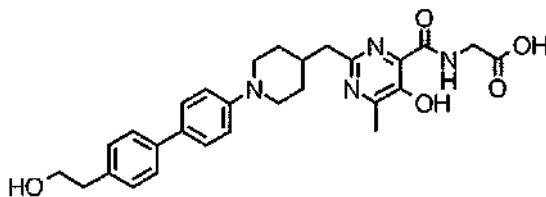
15 EM m/z: 505 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,31 (1H, t, J = 6 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8 Hz), 7,48 (2H, d, J = 9 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9 Hz), 5,13 (1H, s a), 4,72 (1H, c, J = 7 Hz), 3,92 (2H, d, J = 6 Hz), 3,72 (2H, d, J = 13 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,69 (2H, t, J = 13 Hz), 2,43 (3H, s), 2,14-2,03 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 13 Hz), 1,33 (3H, d, J = 6 Hz), 1,42-1,30 (2H, m).

20 **(Ejemplo 4)**

Ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxi-etil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

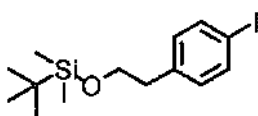
[Químico 29]



(1)*tert*-butil[2-(4-yodofenil)etoxi]dimetilsilano

25

[Químico 30]

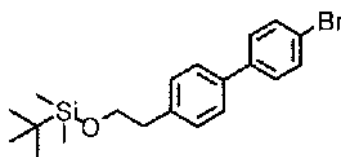


De acuerdo con Ejemplo 1-(8), pero usando 2-(4-yodofenil)etanol en lugar de (4'-Bromobifenil-4-il)metanol, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 97%) en forma de un aceite incoloro.

30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,59 (2H, d, J = 8 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8 Hz), 3,77 (2H, t, J = 7 Hz), 2,75 (2H, t, J = 7 Hz), 0,86 (9H, s), -0,03 (6H, s).

(2)[2-(4'-Bromobifenil-4-il)etoxi](*tert*-butil)dimetilsilano

[Químico 31]



35 Se suspendieron *tert*-butil[2-(4-yodofenil)etoxi]dimetilsilano (7,1 g, 19,6 mmol), ácido (4-bromofenil)borónico (4,8 g, 23,9 mmol), n-hidrato fosfato tripotásico (10,4 g, 49,0 mmol) y complejo diclorometano dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (0,80 g, 0,98 mmol) en 1,2-dimetoxietano (150 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de que la solución de reacción se filtrase con celite, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano), y una fracción correspondiente al

valor Vr = 0,90 (hexano/acetato de etilo=19/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,0 g, 5,1 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 26%).

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,57 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8 Hz), 3,86 (2H, t, J = 7 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7 Hz), 0,91 (9H, s), 0,03 (6H, s).

(3) Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxi-etil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) a 1-(13), pero usando [2-(4'-bromobifenil-4-il)etoxi](*tert*-butil)dimetilsilano en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 15%) en forma de un sólido de color blanco amarillento pálido.

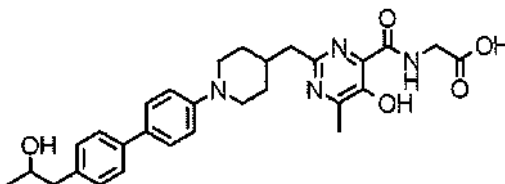
10 EM m/z: 505 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,88 (1H, s a), 11,91 (1H, s), 9,41 (1H, t, J = 6 Hz), 7,48 (4H, d, J = 8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8 Hz), 4,65 (1H, t, J = 6 Hz), 4,01 (2H, d, J = 6 Hz), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 3,61 (2H, c, J = 6 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,75-2,66 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,15-2,04 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,37 (2H, c, J = 12 Hz).

15 (Ejemplo 5)

Ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxi-propil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

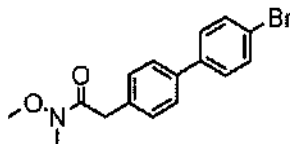
[Químico 32]



(1) 2-(4'-Bromobifenil-4-il)-N-metoxi-N-metilacetamida

20

[Químico 33]



Se disolvió ácido (4'-bromobifenil-4-il)acético (12 g, 37 mmol) en un disolvente mezcla de tetrahidrofurano (200 ml) y metanol (200 ml), se añadieron y cloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (5,4 g, 56 mmol), cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino (15 g, 60 mmol) y N-metilmorfolina (6,1 ml, 56 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que la solución de reacción se concentrara a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo resultante y la fase orgánica se lavó con agua. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etil), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,45 (hexano/acetato de etilo=1/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (12 g, 37 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 100%).

25

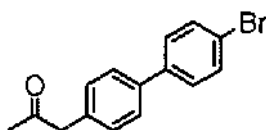
30

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,55 (2H, d, J = 8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 3,82 (2H, s), 3,67 (3H, s), 3,22 (3H, s).

(2) (4'-Bromobifenil-4-il)acetona

35

[Químico 34]



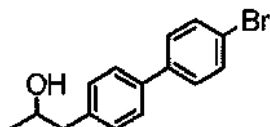
Una solución de metillitio en éter dietílico (40 ml, 44 mmol) se diluyó con tetrahidrofurano (120 ml), y se añadió una solución de 2-(4'-bromobifenil-4-il)-N-metoxi-N-metilacetamida (12 g, 37 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido

de la extracción con acetato de etilo, y posteriormente el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo), y una fracción correspondiente al valor $V_r = 0,50$ (hexano/acetato de etilo=4/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7,6 g, 26 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 71%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,56 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,53 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,45 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,27 (2H, d, $J = 8$ Hz), 3,76 (2H, s), 2,21 (3H, s).

(3) 1-(4'-Bromobifenil-4-il)propan-2-ol

[Químico 35]

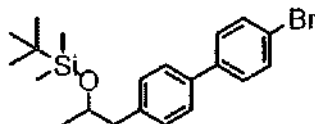


Se disolvió (4'-bromobifenil-4-il)acetona (7,6 g, 26 mmol) en etanol (250 ml), y se añadió borohidruro sódico (1,2 g, 32 mmol) a 0 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de que la solución de reacción se concentrara a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo resultante, y la fase orgánica se lavó con agua. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo), y una fracción correspondiente al valor $V_r = 0,45$ (hexano/acetato de etilo=4/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7,6 g, 26 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 99%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,56 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,51 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,45 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,30 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4,07 (1H, s a), 2,84 (1H, dd, $J = 13$ Hz, 5 Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 13$ Hz, 3 Hz), 1,58-1,49 (1H, m), 1,28 (3H, d, $J = 6$ Hz).

(4) [2-(4'-Bromobifenil-4-il)-1-metiletoxi](*terc*-butil)dimetilsilano

[Químico 36]



De acuerdo con el Ejemplo 1-(8), pero usando 1-(4'-bromobifenil-4-il)propan-2-ol en lugar de (4'-bromobifenil-4-il)metanol, se proporcionó el compuesto del título (rendimiento del 96%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,54 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,45 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,44 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,24 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4,04-3,93 (1H, m), 2,80-2,67 (2H, m), 1,17 (3H, d, $J = 6$ Hz), 0,83 (9H, s), -0,05 (3H, s), -0,17 (3H, s).

(5) Ácido ({[5-hidroxi-2-({[1-(4'-(2-hidroxi)propil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) a 1-(13), pero usando [2-(4'-bromobifenil-4-il)-1-metiletoxi](*terc*-butil)dimetilsilano en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 35%) en forma de un sólido de color blanco.

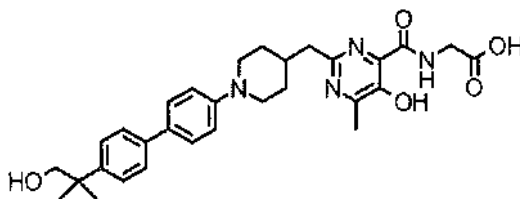
EM m/z : 519 ($M+H$) $^+$;

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,89 (1H, s a), 11,92 (1H, s), 9,41 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7,49 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,48 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,22 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4,58 (1H, d, $J = 5$ Hz), 4,01 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3,86-3,79 (1H, m), 3,73 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2,78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2,74-2,65 (3H, m), 2,57 (1H, dd, $J = 13$ Hz, 6 Hz), 2,44 (3H, s), 2,09-2,00 (1H, m), 1,69 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1,36 (2H, dq, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 1,05 (3H, d, $J = 6$ Hz).

(Ejemplo 6)

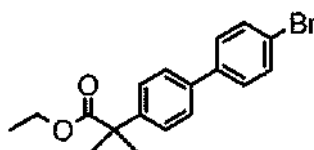
Ácido ({[5-hidroxi-2-({[1-(4'-(2-hidroxi-1,1-dimetilet)l)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

[Químico 37]



(1) 2-(4'-bromobifenil-4-il)-2-metilpropionato de etilo

[Químico 38]



5

Se disolvió (4'-bromobifenil-4-il)acetato de etilo (7,6 g, 24 mmol) en tetrahidrofurano (130 ml), y se añadió hidruro
sódico (55%, 3,1 g, 71 mmol) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió
yoduro de metilo (4,4 ml, 71 mmol) a la solución de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20
horas más. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la
extracción con acetato de etilo y posteriormente el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo
resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de
elución: hexano/acetato de etil), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,50 (hexano/acetato de etilo=10/1)
mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (6,2 g,
18 mmol) en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 76%).

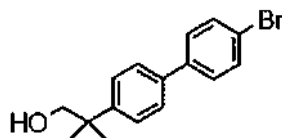
10

15

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,55 (2H, d, J = 8 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8 Hz),
4,14 (2H, c, J = 7 Hz), 1,61 (6H, s), 1,21 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) 2-(4'-Bromobifenil-4-il)-2-metilpropan-1-ol

[Químico 39]



20

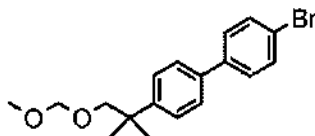
Se disolvió 2-(4'-bromobifenil-4-il)-2-metilpropionato de etilo (6,2 g, 18 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml), y se añadió
hidruro de litio y aluminio (0,68 g, 18 mmol) a 0 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1,5 horas. Se
añadió agua a la solución de reacción, y los extractos insolubles se filtraron con celite, seguido de la extracción con
acetato de etilo. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el residuo resultante se
purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución:
hexano/acetato de etil), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,40 (hexano/acetato de etilo=1/1) mediante
cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, 16 mmol)
en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 92%).

25

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,59-7,51 (4H, m), 7,49-7,43 (4H, m), 3,66 (2H, s), 1,38 (6H, s).

(3) 4-bromo-4'-[2-(metoximetoxi)-1,1-dimetiletil]bifenilo

[Químico 40]



30

Se disolvió 2-(4'-bromobifenil-4-il)-2-metilpropan-1-ol (5,0 g, 16 mmol) en tolueno (40 ml), y se añadieron clo-
rometil
metil éter (2,5 ml, 33 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,6 ml, 21 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente
durante 17 horas. Después de la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua.
Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por
cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etil),
y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,45 (hexano/acetato de etilo=10/1) mediante cromatografía de capa fina

35

se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,8 g, 16 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 100%).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,54 (2H, d, J = 8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8 Hz), 4,58 (2H, s), 3,60 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,39 (6H, s).

- 5 (4) ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) a 1-(13), pero usando 4-bromo-4'-[2-(metoximetoxi)-1,1-dimetiletil]bifenilo en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 25%) en forma de un sólido de color blanco.

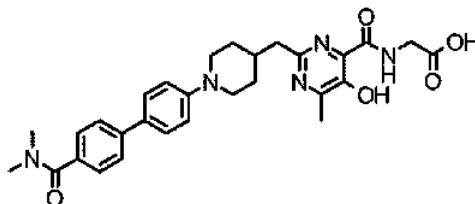
- 10 EM m/z: 533 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,86 (1H, s a), 11,91 (1H, s), 9,41 (1H, t, J = 5 Hz), 7,50 (2H, d, J = 9 Hz), 7,48 (2H, d, J = 9 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8 Hz), 4,67 (1H, s a), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 3,42 (2H, s), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,70 (2H, t, J = 12 Hz), 2,45 (3H, s), 2,15-2,05 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1,23 (6H, s).

15 **(Ejemplo 7)**

ácido ([2-({1-[4'-(Dimetilcarbamoil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

[Químico 41]



- 20 De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) y 1-(11) a 1-(13), pero usando 4'-bromo-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 29%) en forma de un sólido de color blanco amarillento pálido.

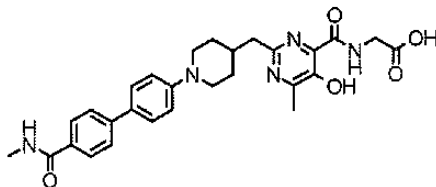
EM m/z: 532 (M+H)⁺;

- 25 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,88 (1H, s a), 11,91 (1H, s), 9,40 (1H, t, J = 6 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8 Hz), 4,01 (2H, d, J = 6 Hz), 3,77 (2H, d, J = 12 Hz), 2,97 (6H, s a), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,73 (2H, t, J = 12 Hz), 2,44 (3H, s), 2,16-2,05 (1H, m), 1,69 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, c, J = 12 Hz).

(Ejemplo 8)

ácido ([5-hidroxi-6-metil-2-({1-[4'-(metilcarbamoil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)pirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

[Químico 42]



- 30 De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) y 1-(11) a 1-(13), pero usando 4'-bromo-N-metilbifenil-4-carboxamida en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 20%) en forma de un sólido de color amarillo.

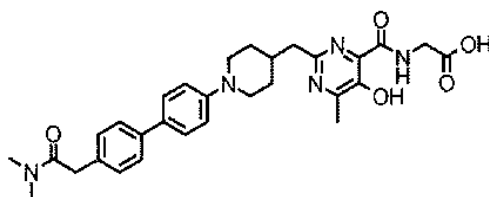
EM m/z: 518 (M+H)⁺;

- 35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,28 (1H, s a), 8,42 (1H, d, J = 4 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8 Hz), 3,86 (2H, s a), 3,78 (2H, d, J = 12 Hz), 2,81-2,69 (7H, m), 2,44 (3H, s), 2,15-2,05 (1H, m), 1,69 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, c, J = 12 Hz).

(Ejemplo 9)

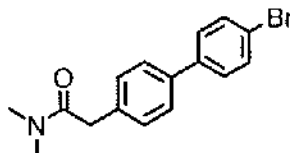
- 40 ácido [({2-({1-[4'-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil]bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

[Químico 43]



(1) 2-(4'-Bromobifenil-4-il)-N,N-dimetilacetamida

[Químico 44]



- 5 Se disolvió ácido (4'-bromobifenil-4-il)acético (1,0 g, 3,4 mmol) en un disolvente mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (20 ml), y se añadieron clorhidrato de dimetilamina (0,42 g, 5,2 mmol), cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (1,3 g, 4,7 mmol) y N-metilmorfolina (0,95 ml, 8,6 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de que la solución de reacción se concentrara a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: diclorometano/acetato de etilo) y una fracción correspondiente al valor $V_r = 0,55$ (diclorometano/acetato de etilo=1/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,82 g, 2,6 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 75%).
- 10 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,55 (2H, d, J = 8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8 Hz), 3,75 (2H, s), 3,04 (3H, s), 2,99 (3H, s).

- 15 (2) ácido [({2-[(1-{4'-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetil]bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

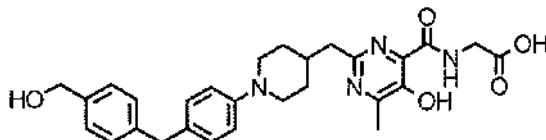
De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) y 1-(11) a 1-(13), pero usando 2-(4'-bromobifenil-4-il)-N,N-dimetilacetamida en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 11%) en forma de un sólido de color blanco amarillento pálido.

- 20 EM m/z: 546 (M+H) $^+$;
 RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 11,92 (1H, s a), 9,39 (1H t, J = 6 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8 Hz), 4,00 (2H, d, J = 6 Hz), 3,74 (2H, d, J = 12 Hz), 3,69 (2H, s), 3,01 (3H, s), 2,84 (3H, s), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,70 (2H, t, J = 12 Hz), 2,44 (3H, s), 2,15-2,04 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,37 (2H, c, J = 12 Hz).

25 (Ejemplo 10)

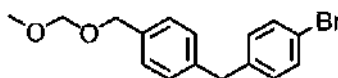
ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4-[4-(hidroximetil)bencil]fenil]piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[Químico 45]



(1) 1-Bromo-4-[4-[(metoximetoxi)metil]bencil]benceno

[Químico 46]



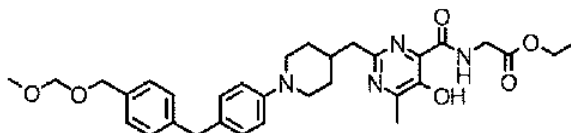
- 30 Se disolvió [4-(4-bromobencil)fenil]metanol (2,7 g, 9,6 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), y se añadió hidruro sódico (55%, 0,50 g, 12 mmol) a 0 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos en una atmósfera de nitrógeno. A la solución de reacción a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de clorometil metil éter (1,0 g, 13 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo
- 35

y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo), y una fracción correspondiente al valor $V_r = 0,55$ (hexano/acetato de etilo=4/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,5 g, 7,8 mmol) en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 81%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,39 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,15 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,04 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4,70 (2H, s), 4,56 (2H, s), 3,92 (2H, s), 3,41 (3H, s).

(2) $\{[(5\text{-hidroxi-2-}\{[1\text{-}(4\text{-}\{4\text{-}[(\text{metoximetoxi})\text{metil}] \text{bencil}\}]\text{fenil})\text{piperidin-4-il})\text{metil}]\text{-6-metilpirimidin-4-il})\text{carbonil}\text{amino}\}$ acetato de etilo

[Químico 47]

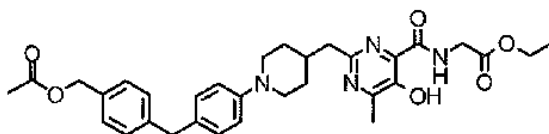


De acuerdo con los Ejemplos 1-(9), 1-(11) y 1-(12), pero usando 1-bromo-4-{4-[(metoximetoxi)metil]bencil}benceno en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 33%) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 11,36 (1H, s), 8,49 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7,28-7,23 (2H, m), 7,16 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,04 (2H, d, $J = 7$ Hz), 6,86 (2H, d, $J = 7$ Hz), 4,69 (2H, s), 4,55 (2H, s), 4,28 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,22 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3,89 (2H, s), 3,61 (2H, d, $J = 12$ Hz), 3,40 (3H, s), 2,82 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2,66 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2,53 (3H, s), 2,05-1,98 (1H, m), 1,75 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1,54-1,44 (2H, m), 1,32 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(3) $\{[(2\text{-}\{[1\text{-}(4\text{-}\{4\text{-}(\text{acetoximetil})\text{bencil}\}]\text{fenil})\text{piperidin-4-il})\text{metil}]\text{-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il})\text{carbonil}\text{amino}\}$ acetato de etilo

[Químico 48]



Se disolvió $\{[(5\text{-hidroxi-2-}\{[1\text{-}(4\text{-}\{4\text{-}[(\text{metoximetoxi})\text{metil}] \text{bencil}\}]\text{fenil})\text{piperidin-4-il})\text{metil}]\text{-6-metilpirimidin-4-il})\text{carbonil}\text{amino}\}$ acetato de etilo (1,1 g, 1,9 mmol) en acetato de etilo (14 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 7 ml, 28 mmol) a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 12 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo y posteriormente la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo), y una fracción correspondiente al valor $V_r = 0,60$ (hexano/acetato de etilo=1/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,74 g, 1,3 mmol) en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 69%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 11,35 (1H, s), 8,48 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7,28-7,23 (2H, m), 7,17 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7,04 (2H, d, $J = 7$ Hz), 6,86 (2H, d, $J = 7$ Hz), 5,06 (2H, s), 4,28 (2H, c, $J = 7$ Hz), 4,22 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3,89 (2H, s), 3,61 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2,82 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2,66 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2,53 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,05-1,97 (1H, m), 1,77-1,70 (2H, m), 1,54-1,46 (2H, m), 1,32 (3H, t, $J = 7$ Hz).

ácido (4) $\{[(5\text{-hidroxi-2-}\{[1\text{-}(4\text{-}\{4\text{-}(\text{hidroximetil})\text{bencil}\}]\text{fenil})\text{piperidin-4-il})\text{metil}]\text{-6-metilpirimidin-4-il})\text{carbonil}\text{amino}\}$ acético

De acuerdo con el Ejemplo 1-(13), pero usando $\{[(2\text{-}\{[1\text{-}(4\text{-}\{4\text{-}(\text{acetoximetil})\text{bencil}\}]\text{fenil})\text{piperidin-4-il})\text{metil}]\text{-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il})\text{carbonil}\text{amino}\}$ acetato de etilo en lugar de $\{[(5\text{-hidroxi-2-}\{[1\text{-}(9'\text{-}(\text{hidroximetil})\text{bifenil-4-il})\text{piperidin-4-il})\text{metil}]\text{-6-metilpirimidin-4-il})\text{carbonil}\text{amino}\}$ acetato de etilo, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 61%) en forma de un sólido de color amarillo.

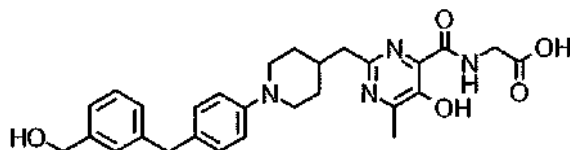
EM m/z : 505 ($M+H$) $^+$;

RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 11,90 (1H, s), 9,38 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7,20 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7,02 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5,08 (1H, t, $J = 6$ Hz), 4,42 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4,00 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3,79 (2H, s), 3,58 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2,76 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2,58 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2,43 (3H, s), 2,03 (1H, s a), 1,65 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1,38-1,29 (2H, m).

(Ejemplo 11)

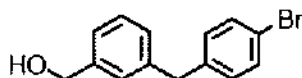
ácido $\{[(5\text{-hidroxi-2-}\{[1\text{-}(4\text{-}\{3\text{-}(\text{hidroximetil})\text{bencil}\}]\text{fenil})\text{piperidin-4-il})\text{metil}]\text{-6-metilpirimidin-4-il})\text{carbonil}\text{amino}\}$ acético

[Químico 49]



(1) [3-(4-bromobencil)fenil]metanol

[Químico 50]



5

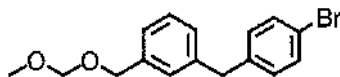
Se disolvieron bromuro de 4-bromobencilo (6,1 g, 22 mmol) y ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico (3,0 g, 20 mmol) en un disolvente mezcla de tolueno (40 ml), etanol (30 ml) y agua (20 ml), y se añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (1,1 g, 1,0 mmol) y carbonato sódico (4,2 g, 40 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de calentamiento a reflujo durante 6 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo y posteriormente la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,75 (hexano/acetato de etilo=1/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,7 g, 17 mmol) en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 85%).

10

15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,40 (2H, d, J = 8 Hz), 7,29 (1H, t, J = 8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8 Hz), 7,17 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8 Hz), 4,66 (2H, s), 3,93 (2H, s), 1,65 (1H, s a).

(2) 1-Bromo-4-{3-[(metoximetoxi)metil]bencil}benceno

[Químico 51]



20 De acuerdo con el Ejemplo 10-(1), pero usando [3-(4-bromobencil)fenil]metanol en lugar de [4-(4-bromobencil)fenil]metanol, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 65%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,40 (2H, d, J = 7 Hz), 7,28 (1H, t, J = 7 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7 Hz), 7,16(1H,s), 7,08(1H, d, J = 7 Hz), 7,06 (2H, d, J = 7 Hz), 4,70 (2H, s), 4,56 (2H, s), 3,93(2H, s), 3,40 (3H, s).

25 (3) ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4-[3-(hidroximetil)bencil]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético

De acuerdo con los Ejemplos 1-(9), 1-(11), 1-(12), 1-(10) y 1-(13), pero usando 1-bromo-4-{3-[(metoximetoxi)metil]bencil}benceno en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 23%) en forma de un sólido de color amarillo.

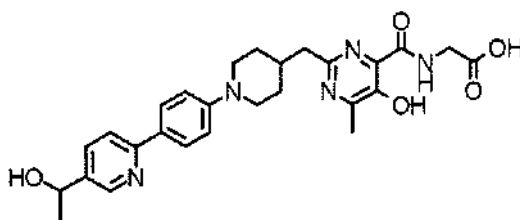
EM m/z: 505 (M+H)⁺;

30 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,89 (1H, s a), 11,91 (1H, s), 9,41 (1H, t, J = 6 Hz), 7,21 (1H, t, J = 7 Hz), 7,14 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 7 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7 Hz), 7,05-7,00 (2H, m), 6,87-6,79 (2H, m), 5,14 (1H, s a), 4,44(2H,s), 4,00(2H, d, J = 6 Hz), 3,80 (2H, s a), 3,58 (2H, d, J = 12 Hz), 2,76 (2H, d, J = 7 Hz), 2,64-2,54 (2H, m), 2,43(3H,s), 2,04(1H, s a), 1,70-1,61 (2H, m), 1,40-1,29 (2H, m).

(Ejemplo 12)

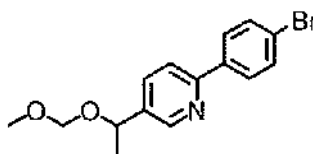
35 ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{4-[5-(1-hidroxietil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético

[Químico 52]



(1) 2-(4-bromofenil)-5-[1-(metoximetoxi)etil]piridina

[Químico 53]



5

10

Se disolvió 6-(4-bromofenil)nicotinaldehído (3,2 g, 12 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), y se añadió gota a gota una solución de metilitio en éter dietílico (1,0 M, 15 ml, 15 mmol) a -78°C en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo y posteriormente la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo), y una fracción correspondiente al valor $V_r = 0,30$ (hexano/acetato de etilo = 2/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar 1-[6-(4-bromofenil)piridin-3-il]etanol (2,0 g, 7,2 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 59%).

15

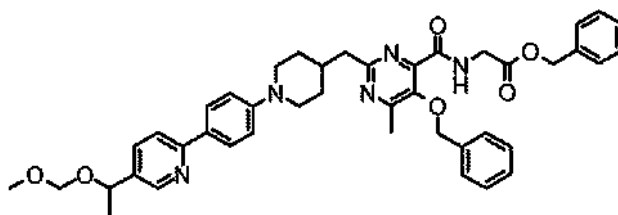
De acuerdo con el Ejemplo 10-(1), pero usando 1-[6-(4-bromofenil)piridin-3-il]etanol (2,0 g, 7,2 mmol) en lugar de [4-(4-bromobencil)fenil]metanol, se produjo el compuesto del título (1,8 g, 5,6 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento del 78%).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,64 (1H, s), 7,87 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,60 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4,84 (1H, c, $J = 6$ Hz), 4,64 (1H, d, $J = 7$ Hz), 4,58 (1H, d, $J = 7$ Hz), 3,38 (3H, s), 1,54 (3H, d, $J = 6$ Hz).

20

(2) (([5-(benciloxi)-2-[[1-(4-{5-[1-(metoximetoxi)etil]piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acetato de bencilo

[Químico 54]



25

De acuerdo con el Ejemplo 1-(9), pero usando 2-(4-bromofenil)-5-[1-(metoximetoxi)etil]piridina en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano, se produjo 5-(benciloxi)-2-[[1-(4-{5-[1-(metoximetoxi)etil]piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 45%).

30

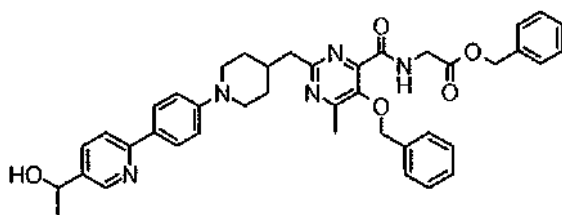
De acuerdo con el Ejemplo 1-(11), pero usando p-toluenosulfonato del éster bencilico de glicina en lugar de clorhidrato del éster etílico de glicina, 5-(benciloxi)-2-[[1-(4-{5-[1-(metoximetoxi)etil]piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de y *tert*-butilo en lugar de 5-(benciloxi)-2-[[1-(4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo, se produjo el compuesto del título (rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite de color amarillo.

35

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,58 (1H, s), 8,39 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7,91 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,69-7,64 (2H, m), 7,48 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7,40-7,22 (8H, m), 7,00 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5,24 (2H, s), 5,11 (2H, s), 4,81 (1H, c, $J = 7$ Hz), 4,62 (1H, d, $J = 7$ Hz), 4,58 (1H, d, $J = 7$ Hz), 4,30 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3,80 (2H, d, $J = 12$ Hz), 3,38 (3H, s), 2,88 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2,80 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2,47 (3H, s), 2,18-2,08 (1H, m), 1,78 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1,55-1,48 (2H, m), 1,52 (3H, d, $J = 7$ Hz).

(3) [[5-(benciloxi)-2-[[1-(4-{5-(*l*-hidroxietil)piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino]acetato de bencilo

[Químico 55]



Se disolvió (([5-(benciloxi)-2-[[1-(4-{5-[1-(metoximetoxi)etil]piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de bencilo (0,80 g, 1,1 mmol) en acetato de etilo (6 ml), y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 M, 1,5 ml, 6,0 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de que se añadiese hexano a la solución de reacción, el sólido depositado se recogió por filtración usando hexano. A esto, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo y posteriormente la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,30 (hexano/acetato de etilo=1/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,32 g, 0,49 mmol) en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 44%).
EM m/z: 686 (M+H)+.

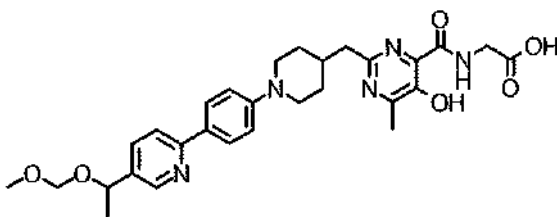
(4) ácido [[5-hidroxi-2-[[1-(4-{5-[1-(1-hidroxi)etil]piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético

Se disolvió [[5-(benciloxi)-2-[[1-(4-{5-[1-(1-hidroxi)etil]piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acetato de bencilo (0,10 g, 0,16 mmol) en acetato de etilo (30 ml), y se añadió paladio al 10%-carbono activado (0,25 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 9 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de que la solución de reacción se filtrase con celite, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: acetato de etilo/metanol), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,10 (acetato de etilo/metanol=4/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,045 g, 0,089 mmol) en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 56%). EM m/z: 506 (M+H)+;
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,42 (1H, t, J = 5 Hz), 9,06 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 8 Hz), 8,04 (2H, d, J = 8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8 Hz), 4,35 (1H, c, J = 7 Hz), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,88 (2H, d, J = 13 Hz), 2,83-2,77 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,20-2,17 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 13 Hz), 1,38 (3H, d, J = 7 Hz), 1,36-1,33 (2H, m).

(Ejemplo 13)

ácido [[5-hidroxi-2-[[1-(4-{5-[1-{metoximetoxi}etil]piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético

[Químico 56]



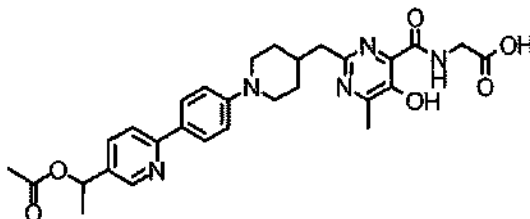
De acuerdo con el Ejemplo 12-(4), pero usando (([5-(benciloxi)-2-[[1-(4-{5-[1-(metoximetoxi)etil]piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de bencilo obtenido en el Ejemplo 12-(2) en lugar de [[5-(benciloxi)-2-[[1-(4-{5-[1-(1-hidroxi)etil]piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acetato de bencilo, se produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (rendimiento del 39%).
EM m/z: 550 (M+H)+;
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,23 (1H, s a), 8,52 (1H, d, J = 2 Hz), 7,93 (2H, d, J = 8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8 Hz), 7,74 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 4,76 (1H, c, J = 7 Hz), 4,61 (1H, d, J = 7 Hz), 4,50 (1H, d, J = 7 Hz), 3,84-3,76 (4H, m), 3,25 (3H, s), 2,78-2,72 (4H, m), 2,43 (3H, s), 2,13-2,05 (1H, m), 1,69 (2H, d, J = 12 Hz), 1,44 (3H, d, J = 7 Hz), 1,40-1,30 (2H, m).

(Ejemplo 14)

ácido [[{2-[(1-{4-[5-(1-Acetoxietil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

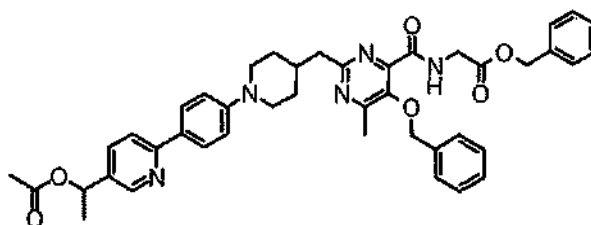
5

[Químico 57]



(1) [[{2-[(1-{4-[5-(1-acetoxietil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acetato de bencilo

[Químico 58]



10

Se disolvió [[{5-(benciloxi)-2-[(1-{4-[5-(1-hidroxi-etil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acetato de bencilo (0,24 g, 0,35 mmol) obtenido en el Ejemplo 12-(3) se disolvió en diclorometano(30 ml), y se añadieron acético anhídrido (0,050 ml, 0,52 mmol) y trietilamina (1,8 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadieron acético anhídrido (1,8 ml) y piridina (0,90 ml) a la solución de reacción, seguido de agitación durante 12 horas más, y posteriormente se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después de que la fase orgánica se concentrara a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etil), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,40 (hexano/acetato de etilo=1/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,12 g, 0,17 mmol) en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 48%).RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,62 (1H, s), 8,38 (1H, t, J = 5 Hz), 7,90 (2H, d, J = 9 Hz), 7,68-7,63 (2H, m), 7,48 (2H, d, J = 7 Hz), 7,40-7,21 (8H, m), 7,00 (2H, d, J = 9 Hz), 5,92 (1H, c, J = 6 Hz), 5,24 (2H, s), 5,11 (2H, s), 4,30 (2H, d, J = 5 Hz), 3,80 (2H, d, J = 13 Hz), 2,88 (2H, d, J = 7 Hz), 2,81 (2H, t, J = 13 Hz), 2,47 (3H, s), 2,16-2,05 (1H, m), 2,09 (3H, s), 1,78 (2H, d, J = 13 Hz), 1,58 (3H, d, J = 6 Hz), 1,57-1,48 (2H, m).

15

20

(2) ácido [[{2-[(1-{4-[5-(1-Acetoxietil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil) amino]acético

25

De acuerdo con el Ejemplo 12-(4), pero usando [[{2-[(1-{4-[5-(1-acetoxietil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-(benciloxi)-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acetato de bencilo en lugar de [[{5-(benciloxi)-2-[(1-{4-[5-(1-hidroxi-etil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-metilpirimidin-4-il}caxbonil)amino]acetat de bencilo, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 98%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

30

EM m/z: 548 (M+H)⁺;

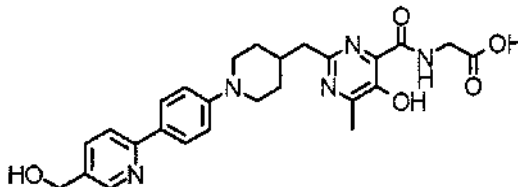
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,40 (1H, t, J = 6 Hz), 8,57 (1H, d, J = 2 Hz), 7,93 (2H, d, J = 9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,00 (2H, d, J = 9 Hz), 5,83 (1H, c, J = 6 Hz), 3,98 (2H, d, J = 6 Hz), 3,81 (2H, d, J = 12 Hz), 2,79-2,73 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,16-2,08 (1H, m), 2,05 (3H, s), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,52 (3H, d, J = 6 Hz), 1,40-1,30 (2H, m).

35

(Ejemplo 15)

ácido acetico [(5-hidroxi-2-[(1-{4-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il)carbonil)amino]

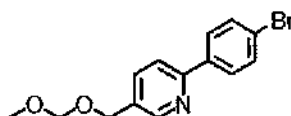
[Químico 59]



5

(1) 2-(4-bromofenil)-5-[(metoximetoxi)metil]piridina

[Químico 60]



De acuerdo con el Ejemplo 11-(1), pero usando (6-bromopiridin-3-il)metanol en lugar de bromuro de 4-bromobencilo, y ácido 4-bromofenilborónico en lugar de ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico, se produjo [6-(4-bromofenil)piridin-3-il]metanol en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 51%).

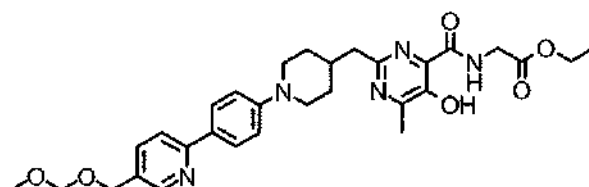
10

De acuerdo con el Ejemplo 10-(1), pero usando [6-(4-bromofenil)piridin-3-il]metanol en lugar de [4-(4-bromobencil)fenil]metanol, se produjo el compuesto del título (rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,66 (1H, s), 7,88 (2H, d, J = 8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8 Hz), 4,74 (2H, s), 4,65 (2H, s), 3,43 (3H, s).

(2) [(5-hidroxi-2-[(1-{4-[5-[(metoximetoxi)metil]piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il)carbonil)amino] acetato de etilo

[Químico 61]



20

De acuerdo con los Ejemplos 1-(9), 1-(11) y 1-(12), pero usando 2-(4-bromofenil)-5-[(metoximetoxi)metil]piridina en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 22%) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z: 564 (M++ H);

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 11,37 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,50 (1H, t, J = 5 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 4,73 (2H, s), 4,62 (2H, s), 4,28 (2H, c, J = 7 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5 Hz), 3,79 (2H, d, J = 12 Hz), 3,42 (3H, s), 2,84-2,77 (4H, m), 2,54 (3H, s), 2,13-2,07 (1H, m), 1,78 (2H, d, J = 12 Hz), 1,54-1,46 (2H, m), 1,33 (3H, t, J = 7 Hz).

30 (3) ácido acetico [(5-hidroxi-2-[(1-{4-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il)carbonil)amino]

De acuerdo con los Ejemplos 12-(3) y 1-(13), pero usando [(5-hidroxi-2-[(1-{4-[5-[(metoximetoxi)metil]piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il)carbonil)amino]acetato de etilo en lugar de [(5-(benciloxi)-2-[(1-{4-[5-[(1-(metoximetoxi)etil]piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il)carbonil)amino]acetato de bencilo, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 87%) en forma de un sólido de color amarillo.

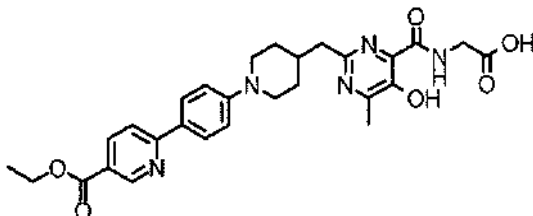
35 EM m/z: 492 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,39 (1H, t, J = 5 Hz), 8,50 (1H, s), 7,92 (2H, d, J = 8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 5,28 (1H, t, J = 5 Hz), 4,52 (2H, d, J = 5 Hz), 3,98 (2H, d, J = 5 Hz), 3,80 (2H, d, J = 13 Hz), 2,79-2,72 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,17-2,07 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 13 Hz), 1,40-1,30 (2H, m).

(Ejemplo 16)

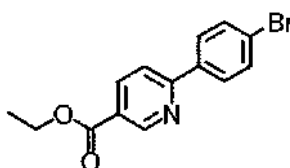
ácido CCOC(=O)c1ccc(cc1N)C2=CC=C(C=C2)N3CCN(CC3)CC4=CN(C)C(=O)N(C4)C(=O)O
acético

[Químico 62]



5 (1) 6-(4-bromofenil)nicotinato de etilo

[Químico 63]



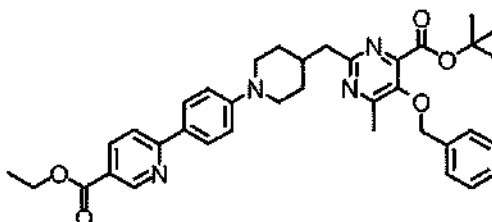
De acuerdo con el Ejemplo 11-(1), pero usando 6-bromonicotinato de etilo en lugar de 4-bromobencilbromuro, y ácido 4-bromofenilborónico en lugar de ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 98%) en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 9,28 (1H, s), 8,36 (1H, d, J = 8 Hz), 7,96 (2H, d, J = 8 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8 Hz), 4,44 (2H, c, J = 7 Hz), 1,43 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) 5-(benciloxi)-2-[(1-{4-[5-(etoxicarbonil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo

15

[Químico 64]



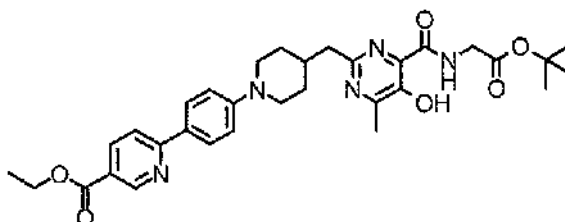
De acuerdo con el Ejemplo 1-(9), pero usando 6-(4-bromofenil)nicotinato de etilo en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 23%) en forma de un aceite de color amarillo.

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 9,21 (1H, s), 8,26 (1H, d, J = 8 Hz), 7,99 (2H, d, J = 8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8 Hz), 7,43-7,38 (5H, m), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 5,01 (2H, s), 4,42 (2H, c, J = 7 Hz), 3,83 (2H, d, J = 12 Hz), 2,91-2,81 (4H, m), 2,46 (3H, s), 2,20-2,12 (1H, m), 1,80 (2H, d, J = 12 Hz), 1,59 (9H, s), 1,57-1,48 (2H, m), 1,42 (3H, t, J = 7 Hz).

(3) 6-{4-[4-({4-[(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)carbamoil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-2-il)metil]piperidin-1-il]fenil}nicotinato de etilo

25

[Químico 65]



Se disolvió 5-(benciloxi)-2-[(1-{4-[5-(etoxicarbonil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-carboxilato

de *terc*-butilo (0,25 g, 0,40 mmol) en diclorometano(5 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (10 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después de la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar ácido 2-[(1-{4-[5-(etoxicarbonil)piridin-2-il]fenil} piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-carboxílico.

Este se disolvió en un disolvente mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (20 ml), y se añadieron clorhidrato del éster *terc*-butilico de glicina (0,13 g, 0,80 mmol), cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (0,22 g, 0,80 mmol) y N-metilmorfolina (0,40 ml, 4,0 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió acetato de etilo y posteriormente la fase orgánica se lavó con agua. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,70 (hexano/acetato de etilo=1/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,043 g, 0,073 mmol) en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 18%).
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 11,45 (1H, s), 9,21 (1H, s), 8,46 (1H, t, J = 5 Hz), 8,29-8,23 (1H, m), 7,99 (2H, d, J = 7 Hz), 7,74-7,68 (1H, m), 6,99 (2H, d, J = 7 Hz), 4,42 (2H, c, J = 7 Hz), 4,12 (2H, d, J = 5 Hz), 3,84 (2H, d, J = 13 Hz), 2,89-2,79 (4H, m), 2,54 (3H, s), 2,15-2,08 (1H, m), 1,86-1,45 (4H, m), 1,52 (9H, s), 1,42 (3H, t, J = 7 Hz).

(4) ácido [(2-[(1-{4-[5-(Etoxicarbonil)piridin-2-il]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético

Se añadió 6-{4-[4-({4-[(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)carbamoil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-2-il)metil]piperidin-1-il]fenil}nicotinato de etilo (0,043 g, 0,073 mmol) en diclorometano (5 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 12 horas. Se añadió ácido clorhídrico (1 M) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo y posteriormente la fase orgánica se concentró a presión reducida. Después del residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: acetato de etilo/metanol), una fracción correspondiente al valor Vr = 0,10 (acetato de etilo/metanol=4/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, seguido de la adición de diisopropil éter, y posteriormente el sólido depositado se recogió por filtración usando diisopropil éter para proporcionar el compuesto del título (0,020 g, 0,037 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento del 51%).

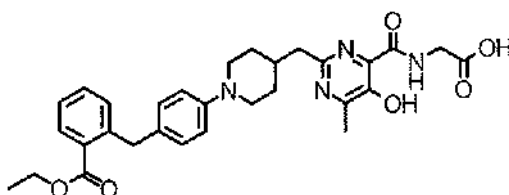
EM m/z: 534 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,36 (1H, s a), 9,06 (1H, d, J = 2 Hz), 8,23 (1H dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 8,04 (2H, d, J = 9 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8 Hz), 7,04 (2H, d, J = 9 Hz), 4,35 (2H, c, J = 7 Hz), 3,93 (2H, s a), 3,88 (2H, d, J = 12 Hz), 2,83-2,77 (4H, m), 2,45 (3H, s), 2,19-2,11 (1H, m), 1,70 (2H, d, J = 12 Hz), 1,39-1,30 (2H, m), 1,35 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo 17)

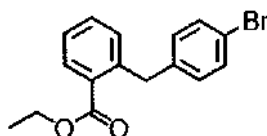
ácido [(2-[(1-{4-[2-(Etoxicarbonil)bencil]fenil}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino]acético

[Químico 66]



(1) 2-(4-bromobencil)benzoato de etilo

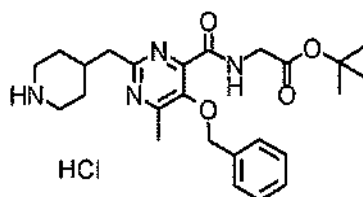
[Químico 67]



De acuerdo con el Ejemplo 11-(1), pero usando ácido [2-(etoxicarbonil)fenil]borónico en lugar de ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 78%) en forma de un aceite incoloro.
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 7,44 (1H, t, J = 8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,31 (1H, t, J = 8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8 Hz), 4,33 (2H, s), 4,28 (2H, c, J = 7 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) clorhidrato de *tert*-butil ({{[5-(benciloxi)-6-metil-2-(piperidin-4-ilmetil)pirimidin-4-il]carbonil}amino}acetato

[Químico 68]

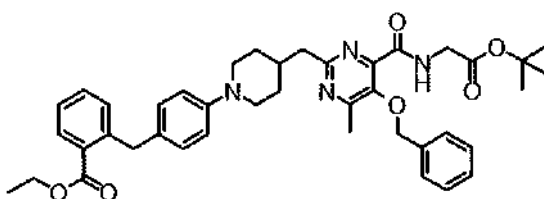


De acuerdo con los Ejemplos 1-(11) y 1-(7), pero usando 5-(benciloxi)-2-{{[1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-9-il]metil}-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo obtenido en el Ejemplo 1-(6) en lugar de 5-(benciloxi)-2-{{[1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil}-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo, y clorhidrato del *tert*-butil éster de glicina en lugar de clorhidrato del éster etílico de glicina, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 72%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ: 7,46-7,45 (2H, m), 7,36-7,35 (3H, m), 5,11 (2H, s), 4,05 (2H, s), 3,38 (2H, d, J = 13 Hz), 2,99 (2H, t, J = 13 Hz), 2,90 (2H, d, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,36-2,27 (1H, m), 1,92 (2H, d, J = 13 Hz), 1,56-1,49 (2H, m), 1,49 (9H, s).

(3) 2-{4-[4-{{[5-(benciloxi)-4-[(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)carbamoil]-6-metilpirimidin-2-il]metil}piperidin-1-il]bencil}benzoato de etilo

[Químico 69]



De acuerdo con el Ejemplo 1-(9), pero usando clorhidrato de *tert*-butil ({{[5-(benciloxi)-6-metil-2-(piperidin-9-ilmetil)pirimidin-4-il]carbonil}amino}acetato en lugar de clorhidrato de *tert*-butil 5-(benciloxi)-6-metil-2-(piperidin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxilato, y 2-(4-bromobencil)benzoato de etilo en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 72%) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z: 693 (M+H)⁺.

(4) ácido [[{2-[[1-[4-[2-(Etoxicarbonil)bencil]fenil]piperidin-4-il]metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino]acético

De acuerdo con el Ejemplo 16-(4), pero usando 2-{4-[4-{{[5-(benciloxi)-4-[(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)carbamoil]-6-metilpirimidin-2-il]metil}piperidin-1-il]bencil}benzoato de etilo en lugar de 6-{4-[4-{{[4-[(2-*tert*-butoxi-2-oxoetil)carbamoil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-2-il]metil}piperidin-1-il]fenil]nicotinato de etilo, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 12%) en forma de un sólido de color amarillo.

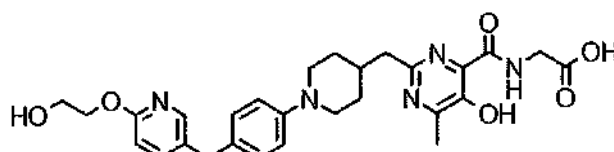
EM m/z: 547 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ: 7,82 (1H, d, J = 8 Hz), 7,46 (1H, t, J = 8 Hz), 7,30 (1H, t, J = 8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8 Hz), 7,07 (4H, s), 4,30 (2H, s), 4,24 (2H, c, J = 7 Hz), 4,05 (2H, s), 3,58 (2H, d, J = 12 Hz), 2,90 (2H, t, J = 12 Hz), 2,84 (2H, d, J = 7 Hz), 2,49 (3H, s), 2,21-2,12 (1H, m), 1,82 (2H, d, J = 12 Hz), 1,62-1,53 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo 18)

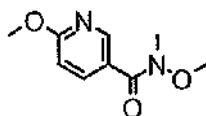
ácido [[{5-hidroxi-2-[[1-[4-[[6-(2-hidroxi-etoxi)piridin-3-il]metil]fenil]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino]acético

[Químico 70]



(1) N,6-Dimetoxi-N-metilnicotinamida

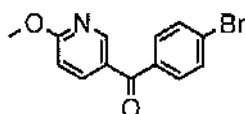
[Químico 71]



De acuerdo con el Ejemplo 5-(1), pero usando ácido 6-metoxinicotínico en lugar de ácido (4'-bromobifenil-4-il)acético, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 92%) en forma de un aceite incoloro.
 5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,65 (1H, s), 8,00 (1H, d, J = 9 Hz), 6,76 (1H, d, J = 9 Hz), 3,99 (3H, s), 3,58 (3H, s), 3,38 (3H, s).

(2) (4-bromofenil)(6-metoxipiridin-3-il)metanona

[Químico 72]

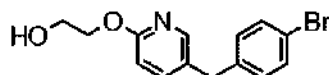


Se disolvió 1,4-dibromobenceno (6,5 g, 27 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml), y se añadió una solución de n-butilitio en hexano (2,6 M, 10 ml, 27 mmol) a -78 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió una solución de N,6-dimetoxi-N-metilnicotinamida (2,7 g, 14 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a la solución de reacción, seguido de agitación a -78 °C durante 30 minutos más. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo y posteriormente la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,50 (hexano/acetato de etilo=10/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 9,4 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 69%).
 15

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,59 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 8 Hz), 7,66 (4H, s), 6,85 (1H, d, J = 8 Hz), 4,03 (3H, s).

(3) 2-[[5-(4-bromobencil)piridin-2-il]oxi]etanol

[Químico 73]

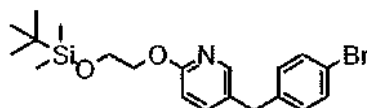


Se disolvieron (4-bromofenil)(6-metoxipiridin-3-il)metanona (0,88 g, 3,0 mmol), monohidrato de hidrazina (1,5 ml, 30 mmol) e hidróxido potásico (0,60 g, 12 mmol) en etilenglicol (10 ml), seguido de agitación a 140 °C durante 20 minutos. Después de que solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua, seguido de la extracción con éter dietílico. Después de que la fase orgánica se concentrara a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,30 (hexano/acetato de etilo=1/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,38 g, 1,2 mmol) en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 41%).
 25

30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,95 (1H, s), 7,41 (2H, d, J = 8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 9 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 9 Hz), 4,48-4,35 (2H, m), 3,97-3,90 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,84-3,75 (1H, m).

(4) 5-(4-bromobencil)-2-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)piridina

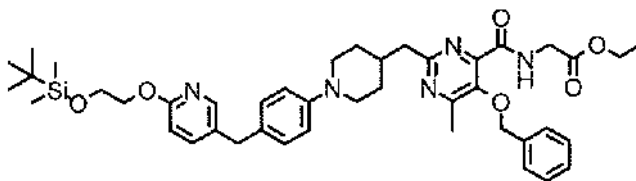
[Químico 74]



De acuerdo con el Ejemplo 1-(8), pero usando 2-[[5-(4-bromobencil)piridin-2-il]oxi]etanol en lugar de (4'-bromobifenil-4-il)metanol, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 77%) en forma de un aceite incoloro.
 40 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,96 (1H, s), 7,40 (2H, d, J = 8 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8 Hz), 4,37-4,32 (2H, m), 3,98-3,92 (2H, m), 3,83 (2H, s), 0,89 (9H, s), 0,07 (6H, s).

(5) ({[5-(benciloxi)-2-[[1-(4-[[6-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)piridin-3-il]metil]fenil)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acetato de etilo

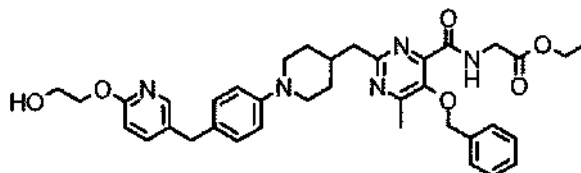
[Químico 75]



- 5 De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) y 1-(11), pero usando 5-(4-bromobencil)-2-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)piridina en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il]metoxi) (*tert*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título en forma de un producto en bruto.
EM m/z: 768 (M+H)+.

- 10 (6) ({[5-(benciloxi)-2-[[1-(4-[[6-(2-hidroxi)etoxi]piridin-3-il]metil]fenil)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acetato de etilo

[Químico 76]



- 15 Se disolvió un producto en bruto de ({[5-(benciloxi)-2-[[1-(4-[[6-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)piridin-3-il]metil]fenil)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acetato de etilo en tetrahidrofurano (20 ml), y se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1,0 M, 1,4 ml, 4,8 mmol) a 0 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo y posteriormente la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etil), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,50 (acetato de etil) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,31 g, 0,47 mmol) en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 66%).

- 20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,35 (1H, t, J = 5 Hz), 7,95 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 6 Hz), 7,43-7,32 (5H, m), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9 Hz), 6,71 (1H, d, J = 6 Hz), 5,12 (2H, s), 4,46-4,40 (2H, m), 4,27 (2H, c, J = 7 Hz), 4,25 (2H, d, J = 5 Hz), 4,04-3,96 (1H, m), 3,97-3,90 (2H, m), 3,81 (2H, s), 3,63 (2H, d, J = 12 Hz), 2,89 (2H, d, J = 7 Hz), 2,69 (2H, t, J = 12 Hz), 2,46 (3H, s), 2,11-2,04 (1H, m), 1,76 (2H, d, J = 12 Hz), 1,53 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz).

(7) ácido {[5-(5-hidroxi-2-[[1-(4-[[6-(2-hidroxi)etoxi]piridin-3-il]metil]fenil)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino}acético

- 30 De acuerdo con los Ejemplos 1 -(12) y 1 -(13), pero usando ({[5-(benciloxi)-2-[[1-(4-[[6-(2-hidroxi)etoxi]piridin-3-il]metil]fenil)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acetato de etilo en lugar de {[5-(benciloxi)-2-[[1-(4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin -4-il]carbonil]amino)acetato de etilo, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 50%) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z: 536 (M+H)⁺;

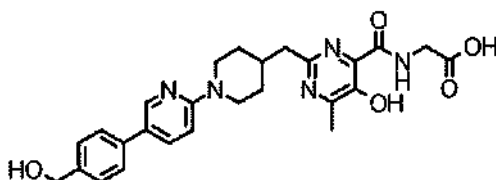
- 35 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,87 (1H, s a), 11,90 (1H, s), 9,39 (1H, t, J = 5 Hz), 8,00 (1H, s), 7,48 (1H, d, J = 8 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8 Hz), 4,80 (1H, s a), 4,25-4,16 (2H, m), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,74 (2H, s), 3,72-3,63 (2H, m), 3,58 (2H, d, J = 12 Hz), 2,76 (2H, d, J = 7 Hz), 2,59 (2H, t, J = 12 Hz), 2,43 (3H, s), 2,09-2,00 (1H, m), 1,64 (2H, d, J = 12 Hz), 1,33 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Ejemplo 19)

ácido [[{5-hidroxi-2-[[1-(5-[4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino]acético

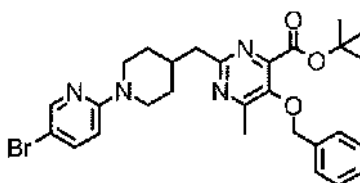
5

[Químico 77]



(1) 5-(benciloxi)-2-[[1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *terc*-butilo

[Químico 78]



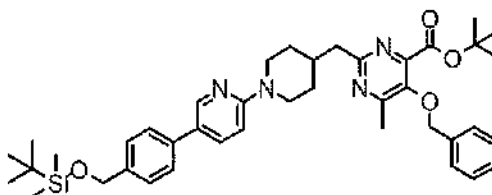
10 Se suspendieron clorhidrato de *terc*-butil 5-(benciloxi)-6-metil-2-(piperidin-4-ilmetil)pirimidin-4-carboxilato (6,5 g, 15 mmol), 2,5-dibromopiridina (5,3 g, 7,5 mmol) y carbonato potásico (6,2 g, 45 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (150 ml), seguido de agitación a 100 °C durante 22 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, seguido de la adición de acetato de etilo y posteriormente la fase orgánica se lavó con agua. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo), y una fracción correspondiente al valor $V_r = 0,40$ (hexano/acetato de etilo=4/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,3 g, 4,1 mmol) en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 27%).

15 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,16 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 9 Hz), 7,45-7,33 (5H, m), 6,55 (1H, d, J = 9 Hz), 5,01 (2H, s), 4,21 (2H, d, J = 12 Hz), 2,87 (2H, t, J = 7 Hz), 2,83 (2H, t, J = 12 Hz), 2,45 (3H, s), 2,24-2,14 (1H, m), 1,75 (2H, d, J = 12 Hz), 1,59 (9H, s), 1,37 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

20 (2)
5-(benciloxi)-2-[[1-(5-[4-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]metil]fenil]piridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *terc*-butilo

25

[Químico 79]



30 Se disolvió 5-(benciloxi)-2-[[1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *terc*-butilo (1,1 g, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), y se añadieron bis(pinacolato)diboro (0,60 g, 2,4 mmol), un complejo diclorometano dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (0,16 g, 0,20 mmol) y acetato potásico (0,59 g, 6,0 mmol), seguido de calentamiento a reflujo durante 21 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y posteriormente los extractos insolubles se filtraron con celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(benciloxi)-6-metil-2-[[1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridin-2-il)piperidin-4-il]metil]pirimidin-4-carboxilato de *terc*-butilo.

35 Este se disolvió en un disolvente mezcla de tolueno (16 ml), etanol (10 ml) y agua (10 ml), y se añadieron *terc*-butil[(4-yodobencil)oxi]dimetilsilano (0,84 g, 2,4 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0,46 g, 0,40 mmol) y carbonato sódico (1,1 g, 10 mmol), seguido de calentamiento a reflujo durante 1 hora. Después de que la solución de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después de que la fase orgánica se concentrara a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo), y una fracción

40

correspondiente al valor Vr = 0,40 (hexano/acetato de etilo=4/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,82 g, 1,2 mmol) en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 59%).

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,43 (1H, s), 7,69 (1H, d, J = 9 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8 Hz), 7,43-7,35 (5H, m), 7,41 (2H, d, J = 8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 9 Hz), 5,01 (2H, s), 4,77 (2H, s), 4,32 (2H, d, J = 12 Hz), 2,87 (2H, t, J = 7 Hz), 2,83 (2H, t, J = 12 Hz), 2,46 (3H, s), 2,26-2,16 (1H, m), 1,78 (2H, d, J = 12 Hz), 1,60 (9H, s), 1,43 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 0,96 (9H, s), 0,12 (6H, s).

(3) ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{5-[4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

10 De acuerdo con los Ejemplos 1-(10) a 1-(13), pero usando 5-(benciloxi)-2-[(1-{5-[4-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de 5-(benciloxi)-2-[(1-{4'-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil}bifenil-4-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 50%) en forma de un sólido de color blanco.

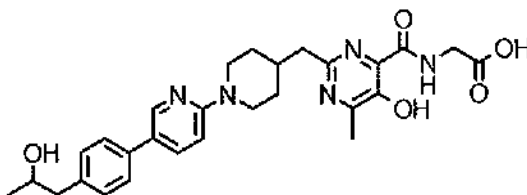
EM m/z: 492 (M+H)⁺;

15 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,99 (1H, s a), 8,42 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 9 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 9 Hz), 5,20 (1H, s a), 4,51 (2H, s), 4,32 (2H, d, J = 13 Hz), 3,51 (2H, s a), 2,83 (2H, t, J = 13 Hz), 2,74 (2H, d, J = 7 Hz), 2,42 (3H, s), 2,20-2,08 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 13 Hz), 1,26 6 (2H, dq, J = 13 Hz, 3 Hz).

(Ejemplo 20)

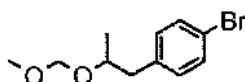
20 ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{5-[4-(2-hidroxiopropil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[Químico 80]



(1) 1-Bromo-4-[2-(metoximetoxi)propil]benceno

[Químico 81]



25 De acuerdo con el Ejemplo 6-(3), pero usando 1-(4-bromofenil)propan-2-ol en lugar de 2-(4'-bromobifenil-4-il)-2-metilpropan-1-ol, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 89%) en forma de un aceite incoloro.

30 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,40 (2H, d, J = 8 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8 Hz), 4,64 (1H, d, J = 7 Hz), 4,50 (1H, d, J = 7 Hz), 3,96-3,83 (1H, m), 3,18 (3H, s), 2,84-2,73 (1H, m), 2,72-2,61 (1H, m), 1,17 (3H, d, J = 6 Hz).

(2) ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{5-[4-(2-hidroxiopropil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

35 De acuerdo con los Ejemplos 19-(2) y 1-(10) a 1-(13), pero usando 1-bromo-4-[2-(metoximetoxi)propil]benceno en lugar de *tert*-butil[(4-yodobencil)oxi]dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 11%) en forma de un sólido de color blanco.

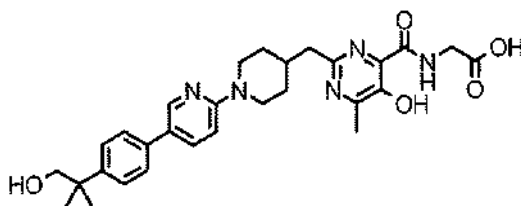
EM m/z: 520 (M+H)⁺;

40 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,32 (1H, t, J = 5 Hz), 8,40 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 9 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8 Hz), 6,89 (1H, d, J = 9 Hz), 4,60 (1H, s a), 4,32 (2H, d, J = 12 Hz), 3,90 (2H, d, J = 5 Hz), 3,86-3,80 (1H, m), 2,83 (2H, t, J = 7 Hz), 2,76 (2H, d, J = 7 Hz), 2,71-2,63 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,09-2,00 (1H, m), 1,66 (2H, d, J = 12 Hz), 1,25 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1,04 (3H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo 21)

ácido [({5-hidroxi-2-[(1-{5-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[Químico 82]



De acuerdo con los Ejemplos 20-(1) y 20-(2), pero usando 2-(4-bromofenil)-2-metilpropan-1-ol en lugar de 1-(4-bromofenil)propan-2-ol, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 11%) en forma de un sólido de color blanco.

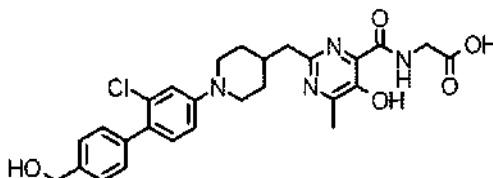
5 EM m/z: 534 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,42 (1H, t, J = 5 Hz), 8,40 (1H, d, J = 3 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8 Hz), 6,89 (1H, d, J = 9 Hz), 4,67 (1H, s), 4,32 (2H, d, J = 13 Hz), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,42 (2H, s), 2,83 (2H, d, J = 7 Hz), 2,76 (2H, t, J = 12 Hz), 2,44 (3H, s), 2,25-2,10 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1,23 (6H, s).

10 **(Ejemplo 22)**

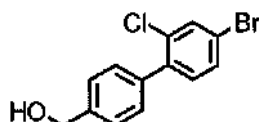
ácido (([2-({1-[2-Cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino) acético

[Químico 83]



15 (1) (4'-Bromo-2'-clorobifenil-4-il)metanol

[Químico 84]

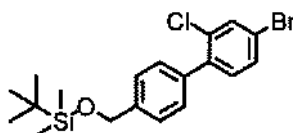


De acuerdo con el Ejemplo 4-(2), pero usando ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico en lugar de ácido 4-bromofenil-borónico, y 4-bromo-2-cloro-1-yodobenceno en lugar de *tert*-butil[2-(4-yodofenil)etoxi]dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 12%) en forma de un sólido de color amarillo.

20 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (1H, d, J = 2 Hz), 7,48-7,40 (5H, m), 7,21 (1H, d, J = 8 Hz), 4,77 (2H, d, J = 6 Hz), 1,71 (1H, t, J = 6 Hz).

(2) [(4'-Bromo-2'-clorobifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano

[Químico 85]

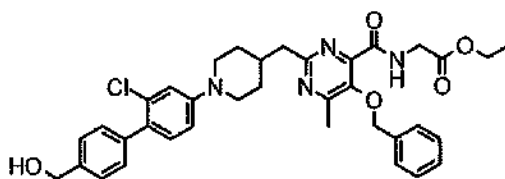


25 De acuerdo con los Ejemplo 1-(8), pero usando (4'-bromo-2'-clorobifenil-4-il)metanol en lugar de (4'-bromo-bifenil-4-il)metanol, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 90%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,64 (1H, d, J = 2 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,41-7,36 (4H, m), 7,21 (1H, d, J = 8 Hz), 4,80 (2H, s), 0,96 (9H, s), 0,13 (6H, s).

30 (3) (([5-(benciloxi)-2-({1-[2-cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino) acetato de etilo

[Químico 86]



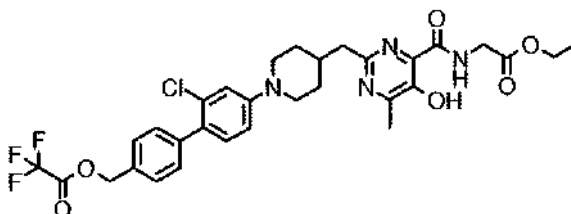
De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) a 1-(11), pero usando [(4'-bromo-2'-clorobifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 62%) en forma de un sólido amorfo de color amarillo.

- 5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,37 (1H, t, J = 5 Hz), 7,53-7,17 (10H, m), 7,00 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 8 Hz), 5,13 (2H, s), 4,75 (2H, d, J = 6 Hz), 4,28 (2H, c, J = 7 Hz), 4,26 (2H, d, J = 5 Hz), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 2,90 (2H, d, J = 7 Hz), 2,80 (2H, t, J = 12 Hz), 2,47 (3H, s), 2,19-2,08 (1H, m), 1,79 (2H, d, J = 12 Hz), 1,62-1,45 (2H, m), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz).

(4) [({2-([1-(2-cloro-4'-(2,2-trifluoroacetoxi)metil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil}-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il)carbonil)amino]acetato de etilo

10

[Químico 87]



Se disolvió (([5-(benciloxi)-2-([1-(2-cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo (0,96 g, 1,5 mmol) en diclorometano (20 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió una solución de hidrogenocarbonato sódico para la neutralización, seguido de la extracción con diclorometano y posteriormente la fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: diclorometano/acetato de etil), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,80 (diclorometano/acetato de etilo=4/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,74 g, 1,3 mmol) en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 90%).

15

20

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 11,39 (1H, s), 8,50 (1H, t, J = 5 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9 Hz), 6,99 (1H, s), 6,87 (1H, d, J = 9 Hz), 5,40 (2H, s), 4,29 (2H, c, J = 7 Hz), 4,23 (2H, d, J = 5 Hz), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 2,84 (2H, d, J = 7 Hz), 2,79 (2H, t, J = 12 Hz), 2,55 (3H, s), 2,14-2,04 (1H, m), 1,78 (2H, d, J = 12 Hz), 1,49 (2H, c, J = 12 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7 Hz).

25

(5) ácido (([2-([1-(2-cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il)carbonil)amino)acético

De acuerdo con el Ejemplo 1-(13), pero usando (([2-([1-(2-cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il)carbonil)amino)acetato de etilo en lugar de (([5-hidroxi-2-([1-(4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il)carbonil)amino)acetato de etilo, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 55%) en forma de un sólido de color blanco.

30

EM m/z: 525 (M+H)⁺;

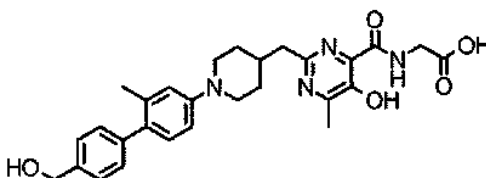
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,34 (1H, t, J = 5 Hz), 7,37-7,32 (4H, m), 7,20 (1H, d, J = 9 Hz), 7,01 (1H, s), 6,97 (1H, d, J = 9 Hz), 5,22 (1H, s a), 4,53 (2H, s), 3,92 (2H, d, J = 5 Hz), 3,76 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,74 (2H, t, J = 12 Hz), 2,44 (3H, s), 2,15-2,05 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,34 (2H, c, J = 12 Hz).

35

(Ejemplo 23)

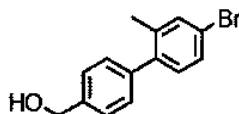
ácido (([5-hidroxi-2-([1-(4'-(hidroximetil)-2-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il)carbonil)amino)acético

[Químico 88]



(1) (4'-Bromo-2'-metilbifenil-4-il)metanol

[Químico 89]

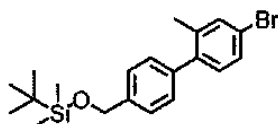


De acuerdo con el Ejemplo 4-(2), pero usando ácido [4-(hidroximetil)fenil]borónico en lugar de ácido (4-bromofenil)borónico, y 4-bromo-1-yodo-2-metilbenceno en lugar de *tert*-butil[2-(4-yodofenil)etoxi]dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 7,1%) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,45-7,41 (3H, m), 7,37 (1H, d, J = 8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8 Hz), 4,77 (2H, d, J = 6 Hz), 2,24 (3H, s), 1,70 (1H, t, J = 6 Hz).

(2) [(4'-Bromo-2'-metilbifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano

10

[Químico 90]



De acuerdo con el Ejemplo 1-(8), pero usando (4'-bromo-2'-metilbifenil-4-il)metanol en lugar de (4'-bromo-bifenil-4-il)metanol, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 89%) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,42 (1H, s), 7,39-7,34 (3H, m), 7,25 (2H, d, J = 8 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8 Hz), 4,79 (2H, s), 2,24 (3H, s), 0,97 (9H, s), 0,13 (6H, s).

15

(3) ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino) acético

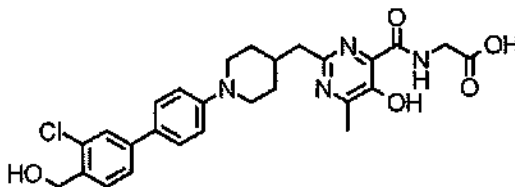
De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) a 1-(13), pero usando [(4'-bromo-2'-metilbifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 27%) en forma de un sólido de color blanco amarillento pálido. EM m/z: 505 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,15 (1H, s a), 7,33 (2H, d, J = 8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8 Hz), 6,84 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 8 Hz), 4,52 (2H, s), 3,75-3,66 (4H, m), 2,77 (2H, d, J = 7 Hz), 2,66 (2H, t, J = 12 Hz), 2,43 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,10-1,99 (1H, m), 1,69 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, c, J = 12 Hz).

20

(Ejemplo 24)

25 ácido (([2-({1-[3'-Cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino) acético

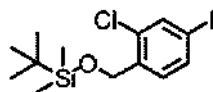
[Químico 91]



(1) *tert*-butil[(2-cloro-4-yodobencil)oxi]dimetilsilano

30

[Químico 92]



Se disolvió ácido 2-cloro-4-yodobenzoico (5,0 g, 18 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (7 ml), y se añadió una solución de un complejo boranotetrahidrofurano en tetrahidrofurano (1 M, 21 ml, 23 mmol) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadieron agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se secó sobre sulfato sódico anhidro y posteriormente el disolvente se

35

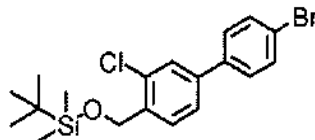
retiró por destilación a presión reducida para proporcionar (2-cloro-4-yodofenil)metanol (4,8 g, 18 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento cuantitativo).

De acuerdo con Ejemplo 1-(8), pero usando (2-cloro-4-yodofenil)metanol en lugar de (4'-bromobifenil-4-il)metanol, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 95%) en forma de un aceite incoloro.

- 5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 9 Hz), 7,29 (1H, d, J = 9 Hz), 4,72 (2H, s), 0,95 (9H, s), 0,12 (6H, s).

(2) [(4'-Bromo-3-clorobifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano

[Químico 93]



- 10 De acuerdo con el Ejemplo 11-(1), pero usando *terc*-butil[(2-cloro-4-yodobencil)oxi]dimetilsilano en lugar de bromuro de 4-bromobencilo, y ácido (4-bromofenil)borónico en lugar de ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 96%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,63 (1H, d, J = 8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8 Hz), 7,52-7,41 (4H, m), 4,82 (2H, s), 0,98 (9H, s), 0,15 (6H, s).

- 15 (3) ácido ([2-({1-[3'-Cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino acético

De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) a 1-(13), pero usando [(4'-bromo-3-clorobifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 31%) en forma de un sólido de color blanco amarillento pálido.

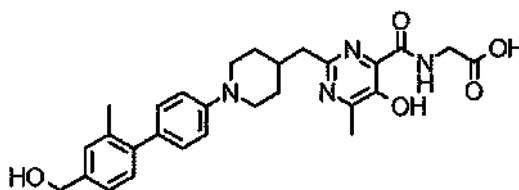
- 20 EM m/z: 525 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,90 (1H, s a), 11,92 (1H, s), 9,42 (1H, t, J = 6 Hz), 7,61-7,51 (5H, m), 7,02-6,96 (2H, m), 5,38 (1H, s a), 4,57 (2H, d, J = 5 Hz), 4,00 (2H, d, J = 6 Hz), 3,75 (2H, d, J = 12 Hz), 2,80-2,66 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,16-2,04 (1H, m), 1,67 (2H, d, J = 12 Hz), 1,35 (2H, c, J = 12 Hz).

(Ejemplo 25)

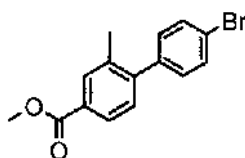
- 25 ácido ([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino acético

[Químico 94]



- 30 (1) 4'-bromo-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

[Químico 95]

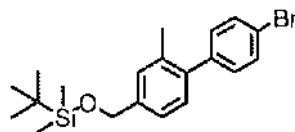


- 35 De acuerdo con el Ejemplo 19-(2), pero usando 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo en lugar de 5-(benciloxi)-2-([1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *terc*-butilo, y 1-bromo-4-yodobenceno en lugar de *terc*-butil[(4-yodobencil)oxi]dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 23%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,96 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 9 Hz), 7,57 (2H, d, J = 9 Hz), 7,27 (1H, d, J = 9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9 Hz), 3,94 (3H, s), 2,30 (3H, s).

(2) [(4'-Bromo-2-metilbifenil-4-il)metoxi] (*terc*-butil)dimetilsilano

[Químico 96]



De acuerdo con el Ejemplo 6-(2), pero usando 4'-bromo-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo en lugar de 2-(4'-bromobifenil-4-il)-2-metilpropionato de etilo, se produjo (4'-bromo-2-metilbifenil-4-il)metanol (rendimiento del 97%) en forma de un aceite incoloro.

De acuerdo con Ejemplo 1-(8), pero usando (4'-bromo-2-metilbifenil-4-il)metanol en lugar de (4'-bromo-bifenil-4-il)metanol, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 71%) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,53 (2H, d, J = 8 Hz), 7,24-7,14 (5H, m), 4,75 (2H, s), 2,25 (3H, s), 0,96 (9H, s), 0,13 (6H, s).

(3) ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) a 1-(13), pero usando [(4'-bromo-2-metilbifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 17%) en forma de un sólido de color blanco amarillento pálido.

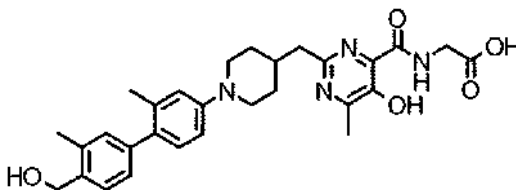
EM m/z: 505 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,94 (1H, s a), 9,41 (1H, s a), 7,20-7,08 (5H, m), 6,99-6,94 (2H, m), 4,47 (2H, s), 3,99 (2H, d, J = 6 Hz), 3,71 (2H, d, J = 12 Hz), 2,79 (2H, d, J = 7 Hz), 2,68 (2H, t, J = 12 Hz), 2,45 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,13-2,02 (1H, m), 1,69 (2H, d, J = 12 Hz), 1,37 (2H, c, J = 12 Hz).

(Ejemplo 26)

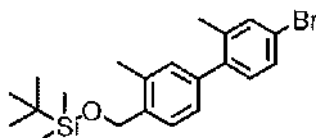
ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2,3'-dimetilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

[Químico 97]



(1) [(4'-Bromo-2',3-dimetilbifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano

[Químico 98]



De acuerdo con el Ejemplo 19-(2), pero usando [(4-bromo-2-metilbencil)oxi](*terc*-butil)dimetilsilano en lugar de *terc*-butilo5-(benciloxi)-2-({1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-carboxilato, y 4-bromo-1-yodo-2-metilbenceno en lugar de *terc*-butil[(4-yodobencil)oxi]dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 34%) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H(500 MHz, CDCl₃) δ: 7,46 (1H, d, J = 8 Hz), 7,41 (1H, s), 7,35 (1H, d, J = 8 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8 Hz), 7,08(1H, d, J = 8 Hz), 7,04 (1H, s), 4,75 (2H, s), 2,30 (3H, s), 2,24 (3H,s), 0,97 (9H, s), 0,13 (6H, s).

(2) ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2,3'-dimetilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) a 1-(13), pero usando [(4'-bromo-2',3-dimetilbifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 45%) en forma de un sólido de color blanco amarillento pálido.

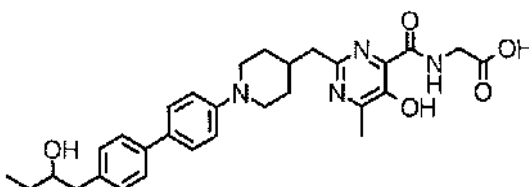
EM m/z: 519 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,36 (1H, t, J = 5 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8 Hz), 7,05 (1H, s), 7,01 (1H, d, J = 8 Hz), 6,83 (1H, s), 6,79 (1H, d, J = 8 Hz), 4,51 (2H, s), 3,96 (2H, d, J = 5 Hz), 3,70 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,66 (2H, t, J = 12 Hz), 2,44 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,13-2,02 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,37 (2H, c, J = 12 Hz).

5 (Ejemplo 27)

ácido ([(5-hidroxi-2-((1-[4'-(2-hidroxi-1-butilo)fenil]-4-il)piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il)carbonil]amino)acético

[Químico 99]



De acuerdo con los Ejemplos 5-(2) a 5-(5), pero usando una solución mezcla de etililitio en benceno y ciclohexano (benceno/ciclohexano = 9/1) en lugar de una solución de metililitio en éter dietílico, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 3,6%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

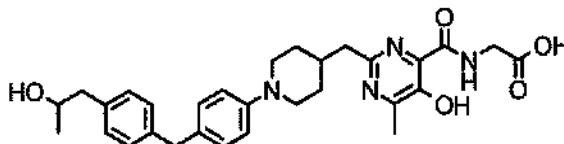
EM m/z: 533 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,89 (1H, s a), 11,91 (1H, s), 9,29 (1H, t, J = 5 Hz), 7,48 (2H, d, J = 9 Hz), 7,47 (2H, d, J = 9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8 Hz), 4,48 (1H, d, J = 5 Hz), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,86-3,80 (1H, m), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,74-2,67 (2H, m), 2,63 (2H, d, J = 6 Hz), 2,44 (3H, s), 2,15-2,03 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1,35-1,22 (2H, m), 0,88 (3H, t, J = 7 Hz).

(Ejemplo 28)

ácido [(5-hidroxi-2-((1-[4-[4-(2-hidroxi-1-propil)encil]fenil]piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il)carbonil]amino]acético

[Químico 100]



De acuerdo con el Ejemplo 19-(2), pero usando 1-bromo-4-[2-(metoximetoxi)propil]benceno en lugar de 5-(enciloxi)-2-[[1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo, y 1-bromo-4-(bromometil)benceno en lugar de *tert*-butil[(4-yodobencil)oxi]dimetilsilano, se produjo un producto en bruto de 1-bromo-4-[4-[2-(metoximetoxi)propil]encil]benceno en forma de un aceite de color amarillo.

De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) a 1-(13), pero usando un producto en bruto de 1-bromo-4-[4-[2-(metoximetoxi)propil]encil]benceno en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 15%) en forma de un sólido de color blanco.

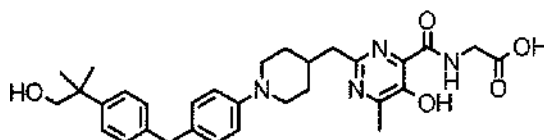
EM m/z: 533 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,87 (1H, s a), 11,91 (1H, s), 9,42 (1H, t, J = 5 Hz), 7,08 (4H, s), 7,03 (2H, d, J = 7 Hz), 6,83 (2H, d, J = 7 Hz), 4,53 (1H, s a), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,76 (2H, s), 3,79-3,72 (1H, m), 3,58 (2H, d, J = 12 Hz), 2,76 (2H, t, J = 7 Hz), 2,66-2,45 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,09-2,00 (1H, m), 1,66 (2H, d, J = 12 Hz), 1,35 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo 29)

ácido [(5-hidroxi-2-((1-[4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)encil]fenil]piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il)carbonil]amino]acético

[Químico 101]



De acuerdo con el Ejemplo 28, pero usando 1-bromo-4-[2-(metoximetoxi)-1,1-dimetiletil]benceno en lugar de 1-bromo-4-[2-(metoximetoxi)propil]benceno, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 12%) en forma de un sólido de color blanco.

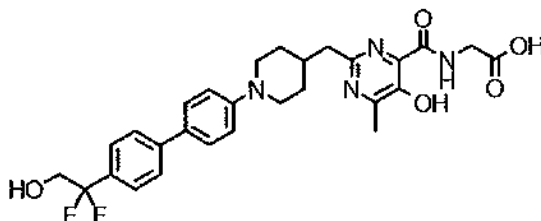
EM m/z: 597 (M+H)⁺;

- 5 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,92 (1H, s), 9,43 (1H, t, J = 5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 5 Hz), 7,11 (2H, d, J = 5 Hz), 7,04 (2H, s a), 6,84 (2H, s a), 4,65 (1H, s a), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,76 (2H, s), 3,58 (2H, d, J = 12 Hz), 3,42 (2H, s), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,70 (2H, t, J = 12 Hz), 2,44 (3H, s), 2,11-2,00 (1H, m), 1,66 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1,17 (6H, s).

(Ejemplo 30)

- 10 ácido (([2-({1-[4'-(1,1-Difluoro-2-hidroxi)etil]bifenil-4-il}]piperidin-4-il)metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino) acético

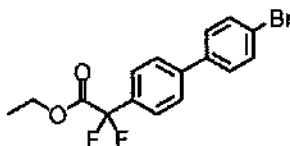
[Químico 102]



(1) (4'-bromobifenil-4-il)(difluoro)acetato de etilo

15

[Químico 103]



De acuerdo con el Ejemplo 11-(1), pero usando 4-yodofenilacetato de etilo en lugar de bromuro de 4-bromobencilo, y ácido (4-bromofenil)borónico en lugar de ácido [3-(hidroximetil)fenil]borónico, se produjo (4'-bromobifenil-4-il)acetato de etilo (rendimiento del 71%) en forma de un sólido de color blanco. Se disolvió (4'-bromobifenil-4-il)acetato de etilo (3,1 g, 9,8 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), seguido de la adición de una solución de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (1 M, 12 ml, 12 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno, y agitando durante 20 minutos, y posteriormente se añadió N-fluorobencenosulfonimida (3,7 g, 12 mmol) a la misma temperatura, seguido de agitación durante 20 minutos. A la solución de reacción, a -78 °C, se le añadió una solución de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (1 M, 12 ml, 12 mmol), seguido de agitación durante 20 minutos, y posteriormente, a la misma temperatura se añadió N-fluorobencenosulfonimida (3,7 g, 12 mmol), seguido de agitación durante 1 hora más. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo, y posteriormente el extracto se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etil), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,70 (hexano/acetato de etilo=4/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 7,8 mmol) en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 79%).

20

25

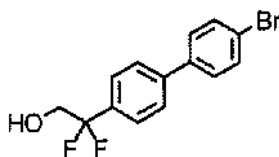
30

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,68 (2H, d, J = 8 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8 Hz), 7,46 (2H, d, J = 8 Hz), 4,33 (2H, c, J = 7 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) 2-(4'-Bromobifenil-4-il)-2,2-difluoroetanol

35

[Químico 104]



Se disolvió (4'-bromobifenil-4-il)(difluoro)acetato de etilo (2,8 g, 7,8 mmol) en metanol (20 ml), y se añadió borohidruro sódico (0,59 g, 16 mmol) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió ácido clorhídrico (1 M) al residuo, que posteriormente se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de que el disolvente se retirara

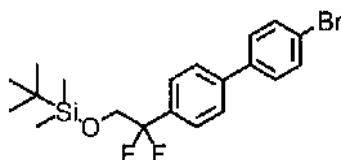
40

por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo), y una fracción correspondiente al valor $V_r = 0,50$ (hexano/acetato de etilo=1/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,4 g, 7,7 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 99%).

5 RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,64-7,58 (6H, m), 7,49-7,44 (2H, m), 4,02 (2H, dt, $J = 13$ Hz, 6 Hz).

(3) [2-(4'-Bromobifenil-4-il)-2,2-difluoroetoxi] (*terc*-butil)dimetilsilano

[Químico 105]

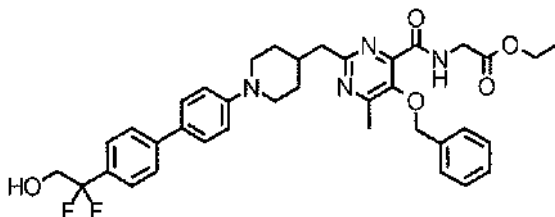


10 De acuerdo con el Ejemplo 1-(8), pero usando 2-(4'-bromobifenil-4-il)-2,2-difluoroetanol en lugar de (4'-bromobifenil-4-il)metanol, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 97%) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,61-7,56 (6H, m), 7,47 (2H, d, $J = 7$ Hz), 3,99 (2H, t, $J = 12$ Hz), 0,85 (9H, s), 0,02 (6H, s).

(4) ([5-(benciloxi)-2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino) acetato de etilo

15

[Químico 106]



De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) a 1-(11), pero usando [2-(4'-bromobifenil-4-il)-2,2-difluoroetoxi](*terc*-butil)dimetilsilano en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 59%) en forma de un sólido de color blanco.

20 EM m/z : 659 ($M+H$) $^+$;
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,37 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,55-7,48 (6H, m), 7,41-7,35 (3H, m), 7,01 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5,12 (2H, s), 4,27 (2H, c, $J = 6$ Hz), 4,24 (2H, d, $J = 5$ Hz), 4,00 (2H, t, $J = 13$ Hz), 3,76 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2,90 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2,80 (2H, t, $J = 12$ Hz), 2,47 (3H, s), 2,19-2,08 (1H, m), 1,78 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1,60-1,48 (2H, m), 1,32 (3H, t, $J = 6$ Hz).

25 (5) ácido ([2-({1-[4'-(1,1-Difluoro-2-hidroxietil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil) amino)acético

De acuerdo con los Ejemplos 1-(12) y 1-(13), pero usando ([5-(benciloxi)-2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo en lugar de ([5-(benciloxi)-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 84%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

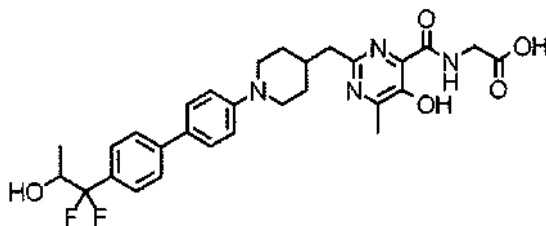
30 EM m/z : 541 ($M+H$) $^+$;
RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,92 (1H, s), 9,43 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7,70 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,56 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,54 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,09-6,97 (2H, m), 5,67 (1H, s a), 4,02 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3,87 (2H, t, $J = 14$ Hz), 3,76 (2H, d, $J = 12$ Hz), 2,78 (2H, d, $J = 7$ Hz), 2,78-2,67 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,18-2,06 (1H, m), 1,69 (2H, d, $J = 12$ Hz), 1,43-1,31 (2H, m).

35

(Ejemplo 31)

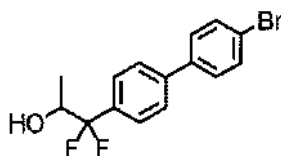
ácido ([2-({1-[4'-(1,1-Difluoro-2-hidroxipropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil) amino)acético

[Químico 107]



(1) 1-(4'-Bromobifenil-4-il)-1,1-difluoropropan-2-ol

[Químico 108]



5 Se disolvió (4'-bromobifenil-4-il)(difluoro)acetato de etilo (1,8 g, 5,1 mmol) obtenido en el Ejemplo 30-(1) en tetrahidrofurano (20 ml), y se añadió una solución de metilitio en éter dietílico (1,1 M, 14 ml, 15 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo, y posteriormente el extracto se concentró a presión reducida para proporcionar

10 1-(4'-bromobifenil-4-il)-1,1-difluoroacetona en forma de un aceite de color amarillo. Esta se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), y se añadió borohidruro sódico (0,59 g, 16 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico (1 M) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo, y posteriormente el extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etilo), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,30 (hexano/acetato de etilo=4/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,89 g, 2,7 mmol) en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 53%).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,63-7,57 (6H, m), 7,46 (2H, d, J = 9 Hz), 4,25-4,16 (1H m), 1,27 (3H, d, J = 7 Hz).

20 (2) ácido {[2-({1-[4'-(1,1-Difluoro-2-hidroxi)propil]bifenil-4-il}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil amino)acético

De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) y 1-(11) a 1-(13), pero usando 1-(4'-bromobifenil-4-il)-1,1-difluoropropan-2-ol en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*tert*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 19%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

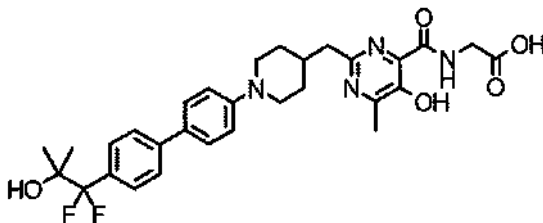
25 EM m/z: 555 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,93 (1H, s), 9,44 (1H, t, J = 6 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8 Hz), 7,70-7,52 (4H, m), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 4,13-4,04 (1H m), 4,01 (2H, d, J = 6 Hz), 3,79-3,70 (2H, m), 2,84-2,72 (2H, m), 2,80 (2H, d, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,21-2,10 (1H, m), 1,78-1,69 (2H, m), 1,52-1,33 (2H, m), 1,10 (3H, d, J = 6 Hz).

(Ejemplo 32)

30 ácido {[2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metil)propil]bifenil-4-il}piperidin-4-il)metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil amino)acético

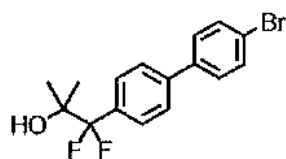
[Químico 109]



(1) 1-(4'-Bromobifenil-4-il)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol

[Químico 110]

35



Se disolvió (4'-bromobifenil-4-il)(difluoro)acetato de etilo (0,10 g, 0,28 mmol) obtenido en el Ejemplo 30-(1) en tetrahidrofurano (20 ml), y se añadió una solución de yoduro de metilmagnesio en éter dietílico (3,0 M, 1,0 ml, 3,0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 5 horas. Se añadió ácido clorhídrico (1 M) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo, y posteriormente el extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etil), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,35 (hexano/acetato de etilo=4/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,063 g, 0,18 mmol) en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 62%).
 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,63-7,56 (6H, m), 7,46 (2H, d, J = 8 Hz), 1,35 (6H, s).

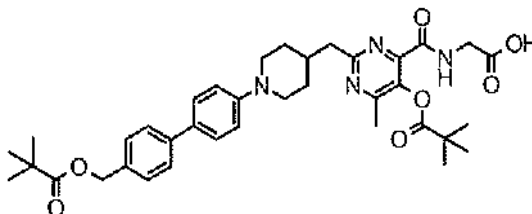
ácido (2)({[2-({1-[4'-(1,1-Difluoro-2-hidroxi-2-metilpropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil}-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) y 1-(11) a 1-(13), pero usando 1-(4'-bromobifenil-4-il)-1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ol en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 11%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
 EM m/z: 569 (M+H)⁺;
 RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,92 (1H, s), 9,43 (1H, t, J = 6 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8 Hz), 7,59-7,55 (2H, m), 7,49 (2H, d, J = 8 Hz), 7,08-7,00 (2H, m), 4,00 (2H, d, J = 6 Hz), 3,76 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,78-2,70 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,16-2,06 (1H, m), 1,70 (2H, d, J = 12 Hz), 1,44-1,32 (2H, m), 1,19 (6H, s).

(Ejemplo 33)

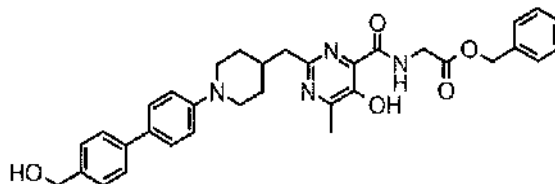
ácido {[[5-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-2-[[1-(4'-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil]bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino]acetato de bencilo

[Químico 111]



(1) {[[5-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-2-[[1-(4'-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil]bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino]acetato de bencilo

[Químico 112]



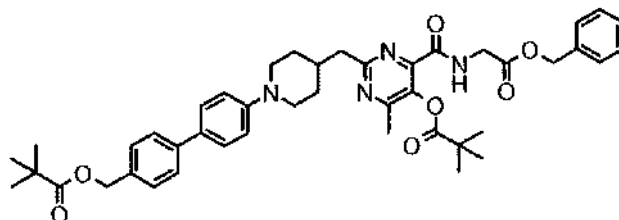
Se disolvió ácido {[[5-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]-2-[[1-(4'-[(2,2-dimetilpropanoil)oxi]metil]bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino]acético (0,30 g, 0,61 mmol) obtenido en el Ejemplo 1-(13) en diclorometano (10 ml), y se añadieron bromuro de bencilo (0,21 g, 1,2 mmol) y trietilamina (0,26 ml, 1,8 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. Después de que la solución de reacción se concentrara a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: diclorometano/metanol), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,55 (diclorometano/metanol=10/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,14 g, 0,24 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento del 39%).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,34 (1H, s), 8,50 (1H, t, J = 6 Hz), 7,56 (2H, d, J = 9 Hz), 7,50 (2H, d, J = 9 Hz), 7,40 (2H, d, J = 9 Hz), 7,42-7,34 (5H, m), 7,00 (2H, d, J = 9 Hz), 5,25 (2H, s), 4,72

(2H, s), 4,28 (2H, d, J = 6 Hz), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 2,83 (2H, d, J = 7 Hz), 2,76 (2H, t, J = 12 Hz), 2,54 (3H, s), 2,12-1,99 (1H, m), 1,77 (2H, d, J = 12 Hz), 1,71-1,43 (2H, m).

(2) pivalato de 4-[[2-(benciloxi)-2-oxoetil]carbamoil]-2-[[1-(4'-[[2,2-dimetilpropanoil]oxi]metil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-5-ilo

5

[Químico 113]



Se disolvieron (([5-hidroxi-2-((1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de bencilo (0,025 g, 0,043 mmol) y cloruro de pivaloilo (0,016 g, 0,13 mmol) en diclorometano (3 ml), y se añadieron piridina (0,010 ml, 0,12 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,016 g, 0,13 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 días. Después de que la solución de reacción se concentrara a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: diclorometano/metanol), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,35 (hexano/acetato de etilo=2/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,017 g, 0,022 mmol) en forma de un sólido de color amarillo pálido (rendimiento del 52%).

10

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,44 (1H, t, J = 5 Hz), 7,55 (2H, d, J = 9 Hz), 7,50 (2H, d, J = 9 Hz), 7,40-7,32 (7H, m), 7,00 (2H, d, J = 9 Hz), 5,22 (2H, s), 5,13 (2H, s), 4,24 (2H, d, J = 5 Hz), 3,74 (2H, d, J = 12 Hz), 2,92 (2H, d, J = 7 Hz), 2,77 (2H, t, J = 12 Hz), 2,47 (3H, s), 2,18-2,04 (1H, m), 1,80 (2H, d, J = 12 Hz), 1,61-1,47 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,24 (9H, s).

20

(3) ácido (([5-((2,2-dimetilpropanoil)oxi)-2-[[1-(4'-[[2,2-dimetilpropanoil]oxi]metil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il)carbonil)amino)acético

De acuerdo con el Ejemplo 12-(4), pero usando pivalato de 4-[[2-(benciloxi)-2-oxoetil]carbamoil]-2-[[1-(4'-[[2,2-dimetilpropanoil]oxi]metil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-5-ilo en lugar de (([5-(benciloxi)-2-[[1-(4'-[[5-(1-hidroxietil)piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de bencilo, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 43%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

25

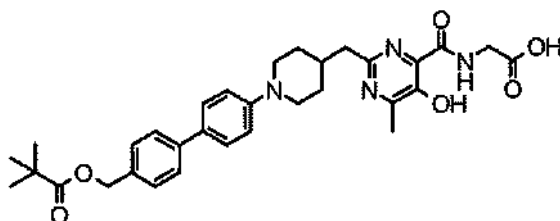
EM m/z: 659 (M+H)⁺;
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,71 (1H, s a), 7,47 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8 Hz), 5,10 (2H, s), 3,80 (2H, s a), 3,56 (2H, d, J = 12 Hz), 2,79 (2H, d, J = 7 Hz), 2,57 (2H, t, J = 12 Hz), 2,32 (3H, s), 2,05-1,91 (1H, m), 1,64 (2H, d, J = 12 Hz), 1,45-1,31 (2H, m), 1,28 (9H, s), 1,22 (9H, s).

(Ejemplo 34)

30

ácido (([2-[[1-(4'-[[2,2-dimetilpropanoil]oxi]metil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il)carbonil)amino)acético

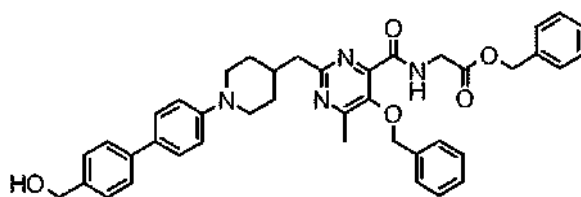
[Químico 114]



35

(1) (([5-(benciloxi)-2-((1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de bencilo

[Químico 115]



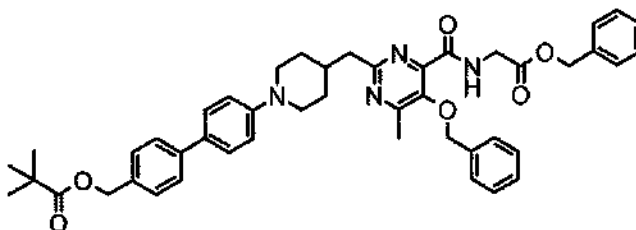
De acuerdo con el Ejemplo 1-(11), pero usando éster bencílico de glicina en lugar del clorhidrato del éster etílico de glicina, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 42%) en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,37 (1H, t, J = 5 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (2H, d, J = 9 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8 Hz), 7,42-7,31 (10H, m), 7,00 (2H, d, J = 9 Hz), 5,24 (2H, s), 5,11 (2H, s), 4,72 (2H, d, J = 5 Hz), 4,30 (2H, d, J = 5 Hz), 3,74 (2H, d, J = 12 Hz), 2,89 (2H, d, J = 7 Hz), 2,78 (2H, t, J = 12 Hz), 2,46 (3H, s), 2,16-2,06 (1H, m), 1,78 (2H, d, J = 12 Hz), 1,65 (1H t, J = 5 Hz), 1,60-1,48 (2H, m).

(2) pivalato de [4'-(4-[[5-(benciloxi)-4-[[2-(benciloxi)-2-oxoetil]carbamoil]-6-metilpirimidin-2-il]metil]piperidin-1-il)bifenil-4-il]metilo

10

[Químico 116]



De acuerdo con el Ejemplo 33-(2), pero usando ([[5-(benciloxi)-2-([1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acetato de bencilo en lugar de ([[5-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acetato de bencilo, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 79%) en forma de un aceite de color amarillo.

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,37 (1H, t, J = 5 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (2H, d, J = 9 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8 Hz), 7,42-7,33 (10H, m), 7,00 (2H, d, J = 9 Hz), 5,24 (2H, s), 5,13 (2H, s), 5,11 (2H, s), 4,30 (2H, d, J = 5 Hz), 3,75 (2H, d, J = 12 Hz), 2,89 (2H, d, J = 7 Hz), 2,78 (2H, t, J = 12 Hz), 2,47 (3H, s), 2,18-2,06 (1H, m), 1,79 (2H, d, J = 12 Hz), 1,60-1,47 (2H, m), 1,24 (9H, s).

20

(3) ácido {[2-[[1-(4'-[[2,2-dimetilpropanoil]oxi]metil]bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino}acético

De acuerdo con el Ejemplo 12-(4), pero usando pivalato de [4'-(4-[[5-(benciloxi)-4-[[2-(benciloxi)-2-oxoetil]carbamoil]-6-metilpirimidin-2-il]metil]piperidin-1-il)bifenil-4-il]metilo en lugar de ([[5-(benciloxi)-2-([1-[4-5-(1-hidroxi)etil]piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acetato de bencilo, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 28%) en forma de un sólido de color amarillo.

25

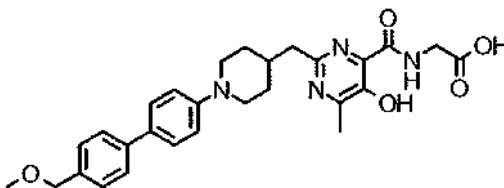
EM m/z: 575 (M+H)⁺;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,53 (1H, s a), 8,58 (1H, s a), 7,51 (4H, d, J = 8 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8 Hz), 5,12 (2H, s), 3,69 (2H, d, J = 12 Hz), 3,52 (2H, s a), 2,93-2,74 (4H, m), 2,50 (3H, s), 2,13-1,98 (1H, m), 1,87-1,559 (4H, m), 1,24 (9H, s).

30 **(Ejemplo 35)**

ácido ([[5-(hidroxil)-2-([1-[4'-(metoximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acético

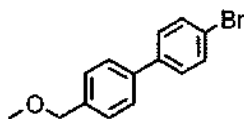
[Químico 117]



(1) metil éter de (4'-bromobifenil-4-il]metilo

35

[Químico 118]



Se disolvió (4'-bromobifenil-4-il)metanol (1,2 g, 4,6 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml), y se añadieron yoduro de metilo (0,97 g, 6,8 mmol), y después hidruro sódico (63%, 0,26 g, 6,8 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 4 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/diclorometano) y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,50 (hexano/diclorometano=1/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 4,3 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 95%).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,58-7,53 (4H, m), 7,48-7,44 (2H, m), 7,43-7,40 (2H, m), 4,50 (2H, s), 3,42 (3H, s).

(2) ácido ({{[5-hidroxi-2-({1-[4'-(metoximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

De acuerdo con los Ejemplos 1-(9), 1-(11), 22-(4) y 1-(13), pero usando metil éter de (4'-bromobifenil-4-il)metilo en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 26%) en forma de un sólido de color blanco amarillento pálido.

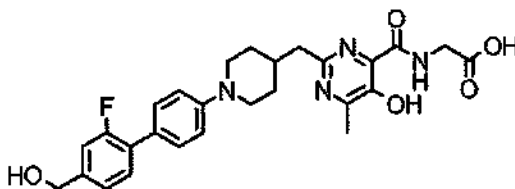
EM m/z: 505 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,90 (1H, s a), 11,92 (1H, s), 9,40 (1H, t, J = 6 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8 Hz), 4,41 (2H, s), 4,00 (2H, d, J = 6 Hz), 3,75 (2H, d, J = 12 Hz), 3,29 (3H, s), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,71 (2H, t, J = 12 Hz), 2,44 (3H, s), 2,15-2,05 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,37 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

20 (Ejemplo 36)

ácido ({{[2-({1-[2'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

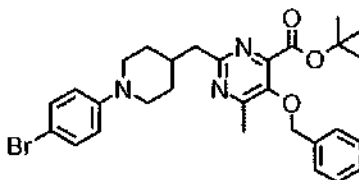
[Químico 119]



25

(1) 5-(benciloxi)-2-{{[1-(4-bromofenil)piperidin-4-il]metil}-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *terc*-butilo

[Químico 120]

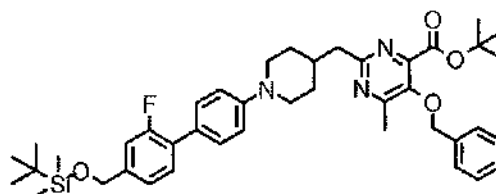


De acuerdo con el Ejemplo 1-(9), pero usando 1,4-dibromobenceno en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 18%) en forma de un aceite de color naranja.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,46-7,35 (5H, m), 7,31 (2H, d, J = 8 Hz), 6,80 (2H, d, J = 8 Hz), 5,01 (2H, s), 3,62 (2H, d, J = 12 Hz), 2,89 (2H, d, J = 7 Hz), 2,69 (2H, t, J = 12 Hz), 2,46 (3H, s), 2,15-2,03 (1H, m), 1,77 (2H, d, J = 12 Hz), 1,59 (9H, s), 1,51 (2H, c, J = 12 Hz).

(2) 5-(benciloxi)-2-({1-[4'-({*terc*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2'-fluorobifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *terc*-butilo

[Químico 121]



De acuerdo con el Ejemplo 19-(2), pero usando 5-(benciloxi)-2-[[1-(4-bromofenil)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de 5-(benciloxi)-2-[[1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo, y [(4-bromo-3-fluorobenciloxi)](*tert*-butil)dimetilsilano en lugar de *tert*-butil[(4-yodobenciloxi)]dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 16%) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,48-7,35 (8H, m), 7,14-7,08 (2H, m), 6,99 (2H, d, J = 8 Hz), 5,01 (2H, s), 4,75 (2H, s), 3,74 (2H, d, J = 12 Hz), 2,91 (2H, d, J = 7 Hz), 2,76 (2H, t, J = 12 Hz), 2,47 (3H, s), 2,17-2,06 (1H, m), 1,79 (2H, d, J = 12 Hz), 1,58 (9H, s), 1,54 (2H, c, J = 12 Hz), 0,96 (9H, s), 0,12 (6H, s).

(3) ácido ([[2-([1-[2'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino) acético

De acuerdo con los Ejemplos 1-(10), 1-(11), 22-(4) y 1-(13), pero usando 5-(benciloxi)-2-([1-[4'-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2'-fluorobifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo en lugar de 5-(benciloxi)-2-([1-[4'-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *tert*-butilo, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 37%) en forma de un sólido de color blanco.

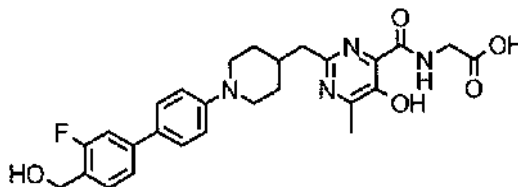
EM m/z: 509 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,91 (1H, s a), 11,92 (1H, s), 9,43 (1H, t, J = 5 Hz), 7,42 (1H, t, J = 9 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,20-7,15 (2H, m), 7,01 (2H, d, J = 8 Hz), 5,33 (1H, s a), 4,52 (2H, s), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,75 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,71-2,63 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,16-2,06 (1H, m), 1,69 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Ejemplo 37)

ácido ([[2-([1-[3'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino) acético

[Químico 122]



De acuerdo con los Ejemplos 36-(2), 1-(10), 1-(11), 22-(4) y 1-(13), pero usando [(4-bromo-2-fluorobenciloxi)](*tert*-butil)dimetilsilano en lugar de [(4-bromo-3-fluorobenciloxi)](*tert*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 12%) en forma de un sólido de color rojo pálido.

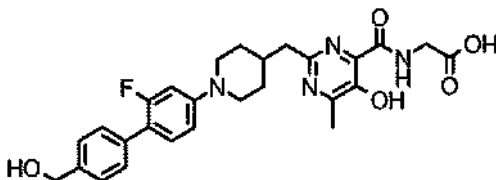
EM m/z: 509 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,91 (1H, s a), 11,92 (1H, s), 9,43 (1H, t, J = 5 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50-7,41 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 12 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8 Hz), 5,26 (1H, s a), 4,54 (2H, d, J = 4 Hz), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,76 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,77-2,67 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,18-2,06 (1H, m), 1,69 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Ejemplo 38)

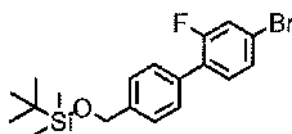
ácido ([[2-([1-[2'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino) acético

[Químico 123]



(1) [(4'-Bromo-2'-fluorobifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano

[Químico 124]



De acuerdo con el Ejemplo 4-(2), pero usando *terc*-butil[(4-yodobencil)oxi]dimetilsilano en lugar de *terc*-butil[2-(4-yodofenil)etoxi]dimetilsilano, y ácido (4-bromo-2-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-bromofenil)borónico, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 57%) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,48 (2H, d, J = 7 Hz), 7,40 (2H, d, J = 7 Hz), 7,38-7,27 (3H, m), 4,79 (2H, s), 0,97 (9H, s), 0,12 (6H, s).

(2) ácido (([2-({1-[2-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) a 1-(11), 22-(4) y 1-(13), pero usando [(4'-bromo-2'-fluorobifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano en lugar de [(9'-bromobifenil-4-il)metoxi] *terc*-butil dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 19%) en forma de un sólido de color blanco.

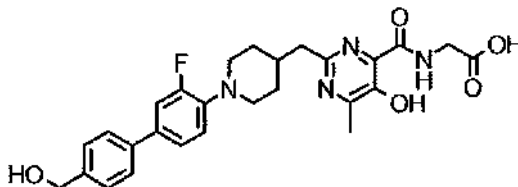
EM m/z: 509 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,91 (1H, s a), 11,92 (1H, s), 9,43 (1H, t, J = 5 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8 Hz), 6,86-6,77 (2H, m), 5,21 (1H, s a), 4,51 (2H, s), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,78 (2H, d, J = 12 Hz), 2,77 (2H, d, J = 7 Hz), 2,77-2,70 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,17-2,06 (1H, m), 1,66 (2H, d, J = 12 Hz), 1,34 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Ejemplo 39)

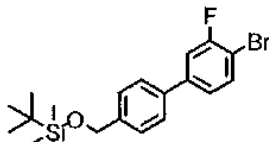
ácido (([2-({1-[3-Fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

[Químico 125]



(1) [(4'-Bromo-3'-fluorobifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano

[Químico 126]



De acuerdo con el Ejemplo 4-(2), pero usando *terc*-butil[(4-yodobencil)oxi]dimetilsilano en lugar de *terc*-butil[2-(4-yodofenil)etoxi]dimetilsilano, y ácido (4-bromo-3-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (4-bromofenil)borónico, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 73%) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,59 (1H, t, J = 6 Hz), 7,52 (2H, d, J = 7 Hz), 7,40 (2H, d, J = 7 Hz), 7,35 (1H, d, J = 11 Hz), 7,25 (1H, d, J = 6 Hz), 4,79 (2H, s), 0,97 (9H, s), 0,12 (6H, s).

(2) ácido (([2-({1-[3-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) a 1-(11), 22-(4) y 1-(13), pero usando [(4'-bromo-3'-fluorobifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 5,2%) en forma de un sólido de color blanco.

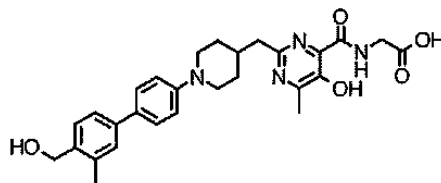
EM m/z: 509 (M+H)⁺;

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,91 (1H, s a), 11,93 (1H, s), 9,42 (1H, t, J = 5 Hz), 7,60 (2H, d, J = 8 Hz), 7,47-7,39 (2H, m), 7,36 (2H, d, J = 8 Hz), 7,09 (1H, t, J = 9 Hz), 5,22 (1H, t, J = 5 Hz), 4,51 (2H, d, J = 5 Hz), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,36 (2H, d, J = 12 Hz), 2,81 (2H, d, J = 7 Hz), 2,73-2,63 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,13-2,03 (1H, m), 1,71 (2H, d, J = 12 Hz), 1,44 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

5 (Ejemplo 40)

ácido $\{[5\text{-hidroxi-2-}\{1\text{-}[4'\text{-}(\text{hidroximetil})\text{-}3'\text{-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}\text{metil-6-metilpirimidin-4-il}]\text{carbonil}\}\text{amino}$
acético

[Químico 127]



10 De acuerdo con los Ejemplos 36-(2), 1-(10), 1-(11), 22-(4) y 1-(13), pero usando [(4-bromo-2-metilbencil)oxi](*terc*-butil)dimetilsilano en lugar de [(4-bromo-3-fluorobencil)oxi](*terc*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 15%) en forma de un sólido de color blanco.

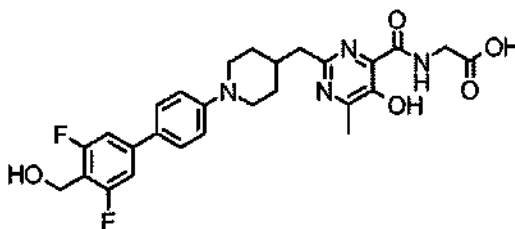
EM m/z: 505 (M+H) $^+$;

15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,88 (1H, s a), 11,92 (1H, s), 9,38 (1H, t, J = 6 Hz), 7,49 (2H, d, J = 9 Hz), 7,37 (1H, d, J = 9 Hz), 7,36 (1H, s), 7,35 (1H, d, J = 9 Hz), 6,98 (2H, d, J = 9 Hz), 5,02 (1H, s a), 4,49 (2H, d, J = 3 Hz), 4,00 (2H, d, J = 6 Hz), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,70 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2,44 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,17-2,01 (1H, m), 1,69 (2H, d, J = 12 Hz), 1,37 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Ejemplo 41)

20 ácido $\{[2\text{-}\{1\text{-}[3',5'\text{-difluoro-4'}\text{-}(\text{hidroximetil})\text{bifenil-4-il}]\text{piperidin-4-il}\text{metil-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}]\text{carbonil}\}\text{amino}$ acético

[Químico 128]



25 De acuerdo con los Ejemplos 36-(2), 1-(10), 1-(11), 22-(4) y 1-(13), pero usando [(4-bromo-2,6-difluorobencil)oxi](*terc*-butil)dimetilsilano en lugar de [(4-bromo-3-fluorobencil)oxi](*terc*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 9%) en forma de un sólido de color blanco.

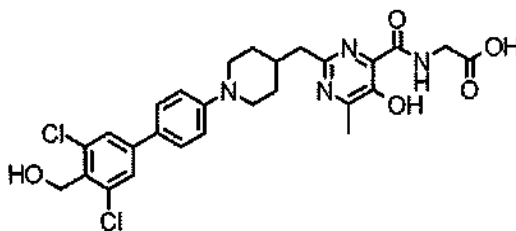
EM m/z: 527 (M+H) $^+$;

30 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12,86 (1H, s a), 11,90 (1H, s), 9,39 (1H, t, J = 6 Hz), 7,60 (2H, d, J = 9 Hz), 7,33 (2H, d, J = 9 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9 Hz), 5,19 (1H, s a), 4,49 (2H, s), 4,01 (2H, d, J = 6 Hz), 3,79 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,75 (2H, t, J = 12 Hz), 2,44 (3H, s), 2,19-2,04 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,35 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Ejemplo 42)

ácido $\{[2\text{-}\{1\text{-}[3',5'\text{-dicloro-4'}\text{-}(\text{hidroximetil})\text{bifenil-4-il}]\text{piperidin-4-il}\text{metil-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}]\text{carbonil}\}\text{amino}$
acético

[Químico 129]



De acuerdo con los Ejemplos 36-(2), 1-(10), 1-(11), 22-(4) y 1-(13), pero usando [(4-bromo-2,6-diclorobencil)oxi](*terc*-butil)dimetilsilano en lugar de [(4-bromo-3-fluorobencil)oxi](*terc*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 15%) en forma de un sólido de color blanco.

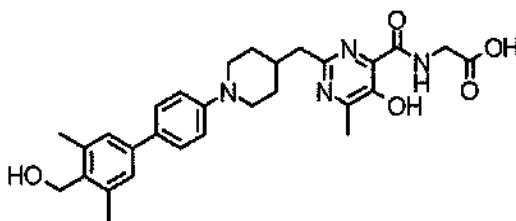
5 EM m/z: 559 (M+H)⁺;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,88 (1H, s a), 11,91 (1H, s), 9,40 (1H, t, J = 6 Hz), 7,67 (2H, s), 7,60 (2H, d, J = 9 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9 Hz), 5,18 (1H, t, J = 4 Hz), 4,68 (2H, d, J = 4 Hz), 4,01 (2H, d, J = 6 Hz), 3,79 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,73 (2H, t, J = 12 Hz), 2,44 (3H, s), 2,19-2,05 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,34 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

10 (Ejemplo 43)

ácido (([2-({1-[3',5'-dimetil-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

[Químico 130]



15 De acuerdo con los Ejemplos 36-(2), 1-(10), 1-(11), 22-(4) y 1-(13), pero usando [(4-bromo-2,6-dimetilbencil)oxi](*terc*-butil)dimetilsilano en lugar de [(4-bromo-3-fluorobencil)oxi](*terc*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 4%) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z: 519 (M+H)⁺;

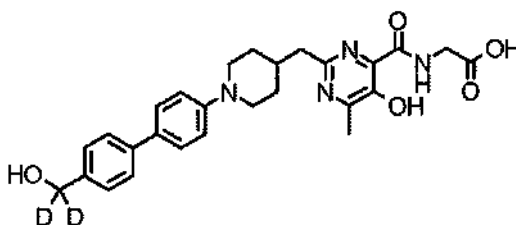
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,87 (1H, s a), 11,90 (1H, s), 9,39 (1H, t, J = 6 Hz), 7,48 (2H, d, J = 9 Hz), 7,21 (2H, s), 6,97 (2H, d, J = 9 Hz), 4,65 (1H, t, J = 5 Hz), 4,49 (2H, d, J = 5 Hz), 4,01 (2H, d, J = 6 Hz), 3,72 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,70 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2,44 (3H, s), 2,39 (6H, s), 2,16-2,02 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,37 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Ejemplo 44)

ácido (([5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético d₂

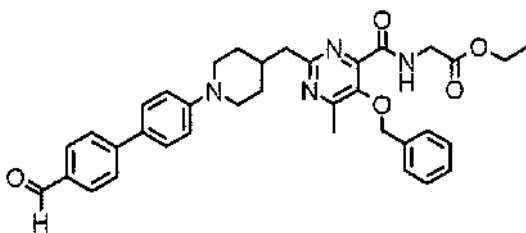
25

[Químico 131]



(1) (([5-(benciloxi)-2-([1-(4-formilbifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo

[Químico 132]



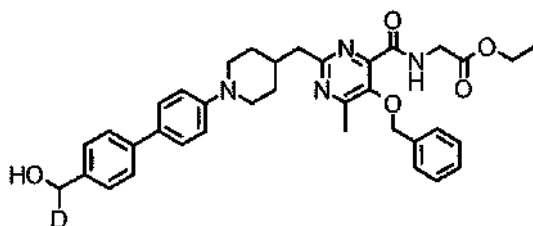
Se disolvió cloruro de oxalilo (0,31 g, 2,5 mmol) en diclorometano(5 ml), y se añadió gota a gota una solución de dimetilsulfóxido (0,18 g, 2,3 mmol) en diclorometano (4 ml) a -78 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 minutos. A la solución de reacción se le añadió gota a gota una solución de

5 (([5-(benciloxi)-2-((1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo (1,0 g, 1,6 mmol) obtenido en el Ejemplo 1-(11) en diclorometano(26 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 25 minutos, y posteriormente se añadió gota a gota trietilamina (1,1 ml, 8,2 mmol)0220 y la temperatura se elevó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con diclorometano, y posteriormente el extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Biotage Ltd., disolvente de elución: diclorometano/acetato de etil) para proporcionar el compuesto del título (0,85 g, 1,4 mmol) en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 85%).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 10,01 (1H, s), 8,34 (1H, t, J = 5 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8 Hz), 7,72(2H,d, J= 8 Hz), 7,57(2H, d, J = 9 Hz), 7,51-7,46 (2H, m), 7,42-7,33 (3H, m), 7,01 (2H, d, J = 9 Hz), 5,12 (2H, s), 4,27(2H, c, J= 7 Hz), 4,24(2H, d, J = 5 Hz), 3,79 (2H, d, J = 12 Hz), 2,90 (2H, d, J = 7 Hz), 2,83 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz),2,47(3H,s),2,23-2,07(1H, m), 1,80 (2H, d, J = 12 Hz), 1,53 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) (([5-(benciloxi)-2-((1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-5-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo d1

[Químico 133]

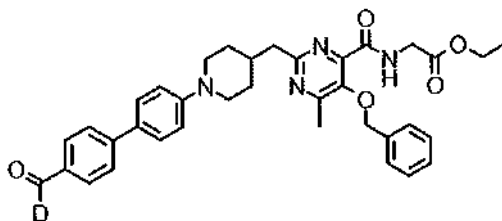


Se disolvió (([5-(benciloxi)-2-[[1-(4'-formilbifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino) acetato de etilo (0,85 g, 1,4 mmol) en un disolvente mezcla de metanol deuterado (7,5 ml) y diclorometano(7,5 ml), y se añadió borohidruro sódico deuterado (0,059 g, 1,4 mmol) a 0 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 45 minutos. Se añadió agua deuterada a la solución de reacción, el disolvente se retiró por destilación a presión reducida, y posteriormente el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Biotage Ltd., disolvente de elución: diclorometano/acetato de etil) para proporcionar el compuesto del título (0,74 g, 1,2 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 87%).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,35 (1H, t, J = 5 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8 Hz), 7,52-7,46 (2H, m), 7,50 (2H, d, J = 9 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38-7,35 (3H, m), 7,00 (2H, d, J = 9 Hz), 5,12 (2H, s), 4,26 (2H, c, J = 7 Hz), 4,24 (2H, d, J = 5 Hz), 3,74 (2H, d, J = 12 Hz), 2,90 (2H, d, J = 7 Hz), 2,78 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2,46 (3H, s), 2,19-2,05 (1H, m), 1,79 (2H, d, J = 12 Hz), 1,71 (1H, s a), 1,54 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz).

(3) (([5-(benciloxi)-2-[[1-(4'-formilbifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo d1

[Químico 134]



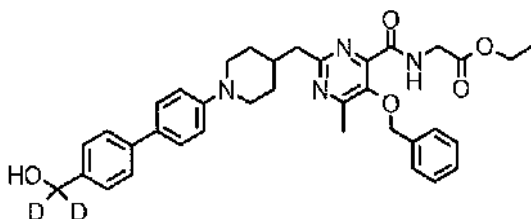
35 De acuerdo con el Ejemplo 44-(1), pero usando (([5-(benciloxi)-2-((1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo d1 en lugar de (([5-(benciloxi)-2-((1-[4'-

(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo, se produjeron el compuesto del título y

5 {{{5-(benciloxi)-2-{{1-(4'-formilbifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo en forma de una mezcla 5:1 (rendimiento del 87%).

10 (4) {{{5-(benciloxi)-2-{{1-(4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo d2

[Químico 135]



15 Las operaciones de los Ejemplos 44-(2) y 44-(3) se repitieron dos veces con respecto a {{{5-(benciloxi)-2-{{1-(4'-formilbifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo, y posteriormente la operación del Ejemplo 44-(2) se realizó para producir el compuesto del título (rendimiento del 51%) en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,35 (1H, t, J = 5 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8 Hz), 7,52-7,46 (2H, m), 7,50 (2H, d, J = 9 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8 Hz), 7,42-7,33 (3H, m), 7,00 (2H, d, J = 9 Hz), 5,12 (2H, s), 4,27 (2H, c, J = 7 Hz), 4,24 (2H, d, J = 5 Hz), 3,74 (2H, d, J = 12 Hz), 2,90 (2H, d, J = 7 Hz), 2,78 (2H, dt, J = 12 Hz, 2 Hz), 2,47 (3H, s), 2,20-2,05 (1H, m), 1,79 (2H, d, J = 12 Hz), 1,64-1,49 (3H, m), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz).

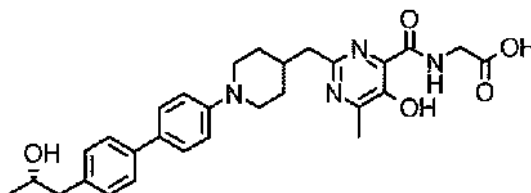
(5) ácido {{{5-hidroxi-2-{{1-(4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético d2

25 De acuerdo con los Ejemplos 22-(4) y 1-(13), pero usando {{{5-(benciloxi)-2-{{1-(4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo d2 en lugar de {{{5-(benciloxi)-2-{{1-(2-cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acetato de etilo, y ácido trifluoroacético deuterado, metanol, solución acuosa de hidróxido sódico y ácido clorhídrico, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 80%) en forma de un sólido de color blanco amarillento. EM m/z: 493 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DM50-d₆) δ: 12,88 (1H, s a), 11,91 (1H, s), 9,38 (1H, t, J = 5 Hz), 7,54 (2H, d, J = 9 Hz), 7,50 (2H, d, J = 9 Hz), 7,34 (2H, d, J = 9 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9 Hz), 5,10 (1H, s), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,71 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2,44 (3H, s), 2,19-2,02 (1H, m), 1,69 (2H, d, J = 12 Hz), 1,37 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Ejemplo 45)

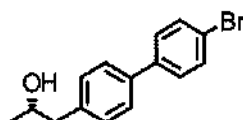
ácido {{{5-hidroxi-2-{{1-(4'-(2S)-2-hidroxiopropil]bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético

[Químico 136]



(1) (2S)-1-(4'-Bromobifenil-4-il]propan-2-ol

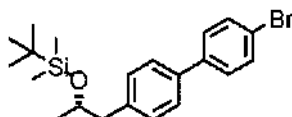
[Químico 137]



Se diluyó una solución de cloruro de n-butilmagnesio en tetrahidrofurano (2 M, 0,40 ml, 0,80 mmol) con tetrahidrofurano (1 ml), y se añadió una solución de n-butillitio en hexano (2,8 M, 0,57 ml, 1,6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 10 minutos para preparar una solución de tri-n-butilmagnesio litio en tetrahidrofurano.

- 5 Se disolvió 4,4'-dibromobifenilo(0,62 g, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), y una solución de tri-n-butil- magnesio litio en tetrahidrofurano se añadió en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, que se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, seguido de la adición de (2S)-2-metiloxirano (0,15 ml, 2,2 mmol). La temperatura de la solución de reacción se elevó a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 30 minutos, y posteriormente se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etil), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,40 (hexano/acetato de etilo=2/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,23 g, 0,79 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 39%). La RMN ¹H fue la misma que en el Ejemplo 5-(3).
- 10
- 15 (2) [(1S)-2-(4'-Bromobifenil-4-il)-1-metiletoxi](*terc*-butil)dimetilsilano

[Químico 138]



- 20 Se disolvieron (2S)-1-(4'-bromobifenil-4-il)propan-2-ol (0,23 g, 0,79 mmol) e imidazol (0,11 g, 1,6 mmol) en N,N-dimetilformamida(5 ml), y se añadió *terc*-butildimetilclorosilano (0,24 g, 1,6 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió éter dietílico a la solución de reacción, seguido de lavado secuencial con agua y ácido clorhídrico (1 M). Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Merites Corporación, disolvente de elución: hexano/acetato de etil), y una fracción correspondiente al valor Vr = 0,80 (hexano/acetato de etilo=10/1) mediante cromatografía de capa fina se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 0,62 mmol) en forma de un sólido de color blanco (rendimiento del 78%). La RMN ¹H fue la misma que en el Ejemplo 5-(4).
- 25

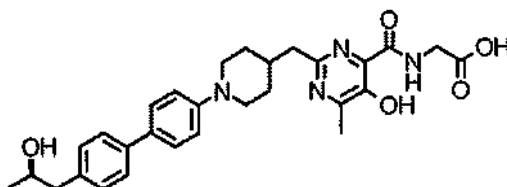
(3) ácido [(5-hidroxi-2-[(1-{4'-[(2S)-2-hidroxiopropil]bifenil-4-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

- 30 De acuerdo con los Ejemplos 1-(9) a 1-(13), pero usando [(1S)-2-(4'-bromobifenil-4-il)-1-metiletoxi](*terc*-butil)dimetilsilano en lugar de [(4'-bromobifenil-4-il)metoxi](*terc*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 37%) en forma de un sólido de color blanco. $[\alpha]_D^{20} + 8,9^\circ$ (c = 1,00, DMF). La EM y RMN ¹H fueron las mismas que en el Ejemplo 5-(5).

(Ejemplo 46)

- 35 ácido [(5-hidroxi-2-[(1-{4'-[(2R)-2-hidroxiopropil]bifenil-4-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[Químico 139]

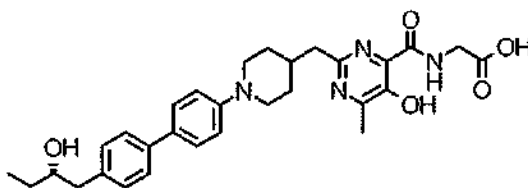


- 40 De acuerdo con los Ejemplos 45-(1) a 45-(3), pero usando (2R)-2-metiloxirano en lugar de (2S)-2-metiloxirano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 18%) en forma de un sólido de color blanco. $[\alpha]_D^{20} -8,9^\circ$ (c = 1,00, DMF). La EM y RMN ¹H fueron las mismas que en el Ejemplo 5-(5).

(Ejemplo 47)

ácido [(5-hidroxi-2-[(1-{4'-[(2S)-2-hidroxiobutil]bifenil-4-il}piperidin-4-il)metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

- 45 [Químico 140]



De acuerdo con los Ejemplos 45-(1) a 45-(3), pero usando (2S)-2-etiloxirano en lugar de (2S)-2-metiloxirano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 8,2%) en forma de un sólido de color blanco.

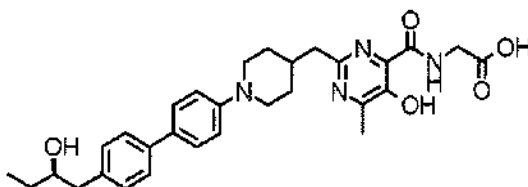
$[\alpha]_D^{19} + 14,3^\circ$ (c = 1,00, DMF).

5 La EM y RMN ^1H fueron las mismas que en el Ejemplo 27,

(Ejemplo 48)

ácido [({[5-hidroxi-2-[(1-{4'-[(2R)-2-hidroxi-butil]bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[Químico 141]



10 De acuerdo con los Ejemplos 45-(1) a 45-(3), pero usando (2R)-2-etiloxirano en lugar de (2S)-2-metiloxirano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 8,2%) en forma de un sólido de color blanco.

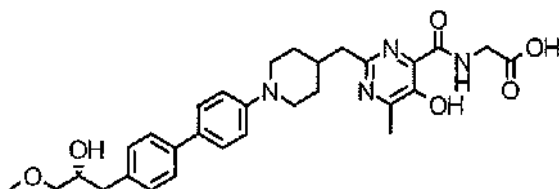
$[\alpha]_D^{20} - 14,3^\circ$ (c = 1,00, DMF).

La EM y RMN ^1H fueron las mismas que en el Ejemplo 27,

(Ejemplo 49)

15 ácido [({[5-hidroxi-2-[(1-{4'-[(2R)-2-hidroxi-3-metoxipropil]bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

[Químico 142]



20 De acuerdo con los Ejemplos 45-(1) a 45-(3), pero usando (2R)-2-(metoximetil)oxirano en lugar de (2S)-2-metiloxirano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 6,6%) en forma de un sólido de color blanco.

$[\alpha]_D^{20} + 6,5^\circ$ (c = 1,00, DMF).

EM m/z: 549 (M+H) $^+$;

RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) 13: 12,87 (1H, s a), 11,91 (1H, s), 9,40 (1H, t, J = 5 Hz), 7,48 (2H, d, J = 9 Hz), 7,47 (2H,

25 d, J = 9 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8 Hz), 4,75 (1H, s a), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 3,83-3,73 (1H, m), 3,73

(2H, d, J = 12 Hz), 3,26 (3H, s), 3,23 (2H, d, J = 5 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,74-2,67 (2H, m), 2,63 (2H, d, J = 6 Hz),

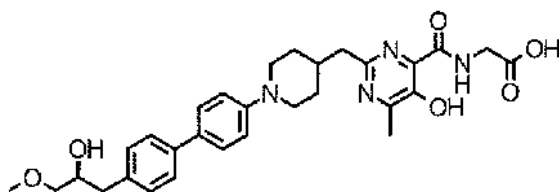
2,44 (3H, s), 2,15-2,03 (1H, m), 1,68 (2H, d, J = 12 Hz), 1,36 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Ejemplo 50)

ácido [({[5-hidroxi-2-[(1-{4'-[(2S)-2-hidroxi-3-metoxipropil]bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il}carbonil)amino]acético

30

[Químico 143]



De acuerdo con los Ejemplos 45-(1) a 45-(3), pero usando (2S)-2-(metoximetil)oxirano en lugar de (2S)-2-metiloxirano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 9,4%) en forma de un sólido de color blanco.

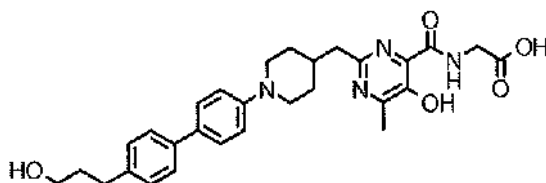
$[\alpha]_D^{21} -6,7^\circ (c = 1,00, \text{DMF})$.

5 La EM y RMN ^1H fueron las mismas que en el Ejemplo 49,

(Ejemplo 51)

ácido (([5-hidroxi-2-((1-[4'-(3-hidroxiopropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

[Químico 144]



10 De acuerdo con los Ejemplos 36-(2) y 1-(10) a 1-(13), pero usando [3-(4-bromofenil)propoxi](*tert*-butilo)dimetilsilano en lugar de [(4-bromo-3-fluorobencil)oxi](*tert*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 9%) en forma de un sólido de color blanco amarillento pálido.

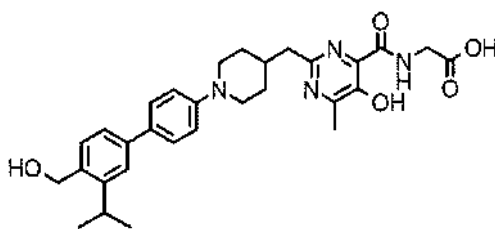
EM m/z: 519 ($M^+ + H$);

15 RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 12,88 (1H, s a), 11,91 (1H, s), 9,40 (1H, t, J = 6 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8 Hz), 4,47 (1H, t, J = 6 Hz), 4,01 (2H, d, J = 6 Hz), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6 Hz), 2,78 (2H, d, J = 7 Hz), 2,70 (2H, t, J = 12 Hz), 2,61 (2H, t, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 2,14-2,04 (1H, m), 1,76-1,65 (4H, m), 1,37 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(Ejemplo 52)

20 ácido (([5-hidroxi-2-((1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropilbifenil-4-il]piperidin-4-il)metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

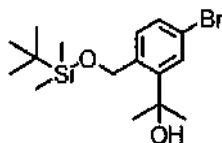
[Químico 145]



(1) 2-[5-Bromo-2-((*tert*-butil(dimetil)silil)oxi)metil]fenil]propan-2-ol

25

[Químico 146]



Se disolvieron 2-[5-bromo-2-(hidroximetilmetil)fenil]propan-2-ol (1,1 g, 4,4 mmol) e imidazol (0,78 g, 12 mmol) en N,N-dimetilformamida(5 ml), y se añadió *tert*-butildimetilclorosilano (0,86 g, 5,7 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con hexano, y posteriormente el extracto se lavó secuencialmente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro

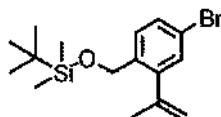
30

sódico, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la fase orgánica se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Biotage Ltd., disolvente de elución: hexano/acetato de etil) para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 3,1 mmol) en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 70%).

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,43 (1H, d, J = 2 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8 Hz), 4,93 (2H, s), 4,34 (1H, s), 1,61 (6H, s), 0,91 (9H, s), 0,11 (6H, s).

(2) [(4-bromo-2-isopropenilbencil)oxi](*tert*-butil)dimetilsilano

[Químico 147]



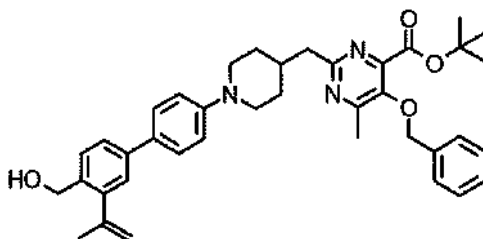
10 Se disolvió 2-[5-bromo-2-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]metil)fenil]propan-2-ol (0,79 g, 2,2 mmol) en diclorometano (7 ml), y se añadieron secuencialmente gota a gota trietilamina (0,61 ml, 4,4 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,34 ml, 4,4 mmol) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron agua, hexano y acetato de etilo a la solución de reacción, seguido de la extracción con hexano. El extracto se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico (1 M), una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y posteriormente se secó sobre sulfato sódico anhidro.

15 Después de que la fase orgánica se concentrara a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en diclorometano (12 ml), y se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (3,3 ml, 22 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron agua y hexano, seguido de la extracción con hexano. El extracto se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico (1 M), una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y posteriormente se secó sulfato sódico anhidro. Después de que el disolvente se retirara por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Biotage Ltd., disolvente de elución: hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,56 g, 1,6 mmol) en forma de un aceite incoloro (rendimiento del 74%).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39 (1H, d, J = 9 Hz), 7,38 (1H, d, J = 9 Hz), 7,25 (1H, s a), 5,21 (1H, s), 4,84 (1H, s), 4,65 (2H, s), 2,01 (3H, s), 0,92 (9H, s), 0,08 (6H, s).

(3) 5-(benciloxi)-2-({1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropenilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]dine-4-carboxilato de *tert*-butilo

[Químico 148]

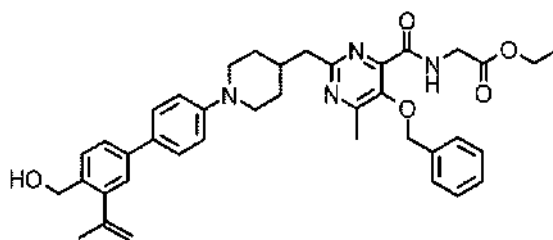


30 De acuerdo con los Ejemplos 36-(2) y 18-(6), pero usando [(4-bromo-2-isopropenilbencil)oxi](*tert*-butil)dimetilsilano en lugar de [(4-bromo-3-fluorobencil)oxi](*tert*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 72%) en forma de un aceite de color amarillo.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,52-7,33 (8H, m), 7,49 (2H, d, J = 9 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9 Hz), 5,28-5,23 (1H, m), 5,01 (2H, s), 4,97-4,93 (1H, m), 4,71 (2H, s), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 2,91 (2H, d, J = 7 Hz), 2,75 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2,46 (3H, s), 2,17-2,06 (4H, m), 1,80 (2H, d, J = 12 Hz), 1,74 (1H, s a), 1,59 (9H, s), 1,53 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz).

(4) ({{[5-(benciloxi)-2-({1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropenilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]dine-4-carboxilato de etilo

[Químico 149]

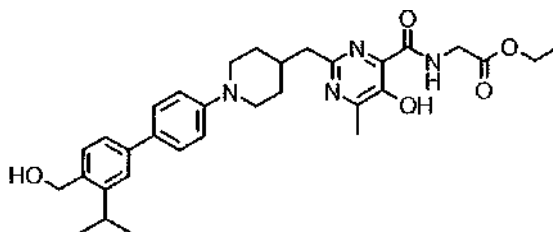


De acuerdo con el Ejemplo 1-(11), pero usando 5-(benziloxy)-2-((1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropenilbifenil-4-il]piperidin-4-il)methyl)-6-metilpirimidin-4-carboxilato *terc*-butilo en lugar de 5-(benziloxy)-2-((1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)methyl)-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *terc*-butilo, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 83%) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,36 (1H, t, J = 5 Hz), 7,53-7,45 (6H, m), 7,41-7,30 (4H, m), 6,99 (2H, d, J = 9 Hz), 5,28-5,23 (1H, m), 5,12 (2H, s), 4,97-4,94 (1H, m), 4,72 (2H, d, J = 4 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7 Hz), 4,25 (2H, d, J = 5 Hz), 3,74 (2H, d, J = 12 Hz), 2,90 (2H, d, J = 7 Hz), 2,78 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2,47 (3H, s), 2,17-2,07 (4H, m), 1,79 (2H, d, J = 12 Hz), 1,74 (1H, s a), 1,54 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz).

- 10 (5) ([[5-hidroxi-2-((1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropilbifenil-4-il]piperidin-4-il)methyl)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acetato de etilo

[Químico 150]



15 Se disolvió ([[5-(benziloxy)-2-((1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropenilbifenil-4-il]piperidin-4-il)methyl)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acetato de etilo (0,094 g, 0,14 mmol) en metanol (3 ml), y se añadió un complejo etilendiamina paladio-carbono activado (0,090 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró con celite, el filtrado se concentró a presión reducida, y posteriormente el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (Biotage Ltd., disolvente de elución: diclorometano/acetato de etil) para producir el compuesto del título (0,049 g, 0,088 mmol) en forma de un sólido amorfo de color blanco amarillento (rendimiento del 60%).

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,37 (1H, s a), 8,51 (1H, t, J = 5 Hz), 7,50 (1H, s), 7,49 (2H, d, J = 9 Hz), 7,36 (2H, s), 7,00 (2H, d, J = 9 Hz), 4,76 (2H, s), 4,28 (2H, c, J = 7 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5 Hz), 3,73 (2H, d, J = 12 Hz), 3,38-3,25 (1H, m), 2,83 (2H, d, J = 7 Hz), 2,76 (2H, dt, J = 12 Hz, 3 Hz), 2,54 (3H, s), 2,14-1,99 (1H, m), 1,78 (2H, d, J = 12 Hz), 1,74 (1H, s a), 1,52 (2H, dq, J = 12 Hz, 3 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7 Hz), 1,30 (6H, d, J = 7 Hz).

- 25 (6) ácido ([[5-hidroxi-2-((1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropilbifenil-4-il]piperidin-4-il)methyl)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acético

De acuerdo con el Ejemplo 1-(13), pero usando ([[5-hidroxi-2-((1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropilbifenil-4-il]piperidin-4-il)methyl)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino)acetato de etilo en lugar de ([[5-hidroxi-2-((1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il)methyl)-6-metilpirimidin-4-il] carbonil]amino)acetato de etilo, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 85%) en forma de un sólido de color blanco.

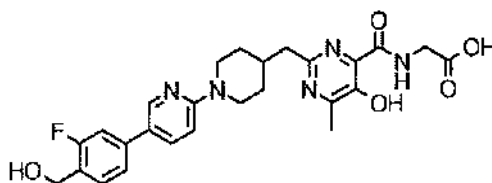
EM m/z: 533 (M+H)⁺;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,88 (1H, s), 11,92 (1H, s), 9,41 (1H, t, J = 6 Hz), 7,51 (2H, s a), 7,45 (1H, s), 7,36 (2H, s a), 7,02 (2H, s a), 4,56 (2H, s), 4,01 (2H, d, J = 6 Hz), 3,72 (2H, d, J = 12 Hz), 3,28-3,15 (1H, m), 2,87-2,62 (2H, m), 2,80 (2H, d, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,12 (1H, s a), 1,80-1,61 (2H, m), 1,53-1,31 (2H, m), 1,23 (6H, d, J = 7 Hz).

35 (Ejemplo 53)

ácido [[[2-((1-[5-[3-Fluoro-4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il]piperidin-4-il)methyl)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil]amino]acético

[Químico 151]



De acuerdo con el Ejemplo 1-(11), pero usando 5-(benciloxi)-2-[[1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *terc*-butilo (1,8 g, 3,2 mmol) obtenido en el Ejemplo 19-(1) en lugar de 5-(benciloxi)-2-([1-(4-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il]metil)-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *terc*-butilo, se produjo ([5-(benciloxi)-2-[[1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo (1,7 g, 2,9 mmol) en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento del 92%).

De acuerdo con los Ejemplos 19-(2), 1-(10), 22-(4) y 1-(13), pero usando ([5-(benciloxi)-2-[[1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acetato de etilo en lugar de 5-(benciloxi)-2-[[1-(5-bromopiridin-2-il)piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-carboxilato de *terc*-butilo, y [(4-bromo-2-fluorobencil)oxi](*terc*-butil)dimetilsilano en lugar de *terc*-butil[(4-yodobencil)oxi]dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 21%) en forma de un sólido de color blanco.

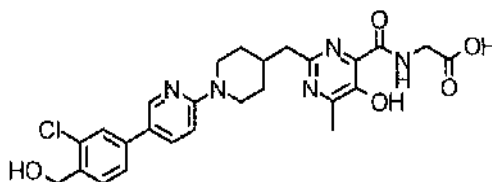
EM m/z: 510 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,87 (1H, s a), 11,92 (1H, s), 9,38 (1H, t, J = 5 Hz), 8,46 (1H, d, J = 3 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 7,50-7,40 (3H, m), 6,99 (1H, d, J = 9 Hz), 5,25 (1H, t, J = 6 Hz), 4,54 (2H, d, J = 6 Hz), 4,33 (2H, d, J = 13 Hz), 3,99 (2H, d, J = 5 Hz), 2,85 (2H, t, J = 13 Hz), 2,76 (2H, d, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 2,25-2,14 (1H, m), 1,66 (2H, d, J = 13 Hz), 1,24 (2H, dq, J = 13 Hz, 3 Hz).

(Ejemplo 54)

ácido [([2-[[1-(5-[3-cloro-4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il]piperidin-4-il]metil]-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

[Químico 152]



De acuerdo con el Ejemplo 53, pero usando [(4-bromo-2-clorobencil)oxi](*terc*-butil)dimetilsilano en lugar de [(4-bromo-2-fluorobencil)oxi](*terc*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 22%) en forma de un sólido de color blanco.

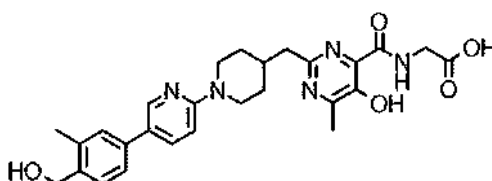
EM m/z: 526 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,89 (1H, s a), 11,92 (1H, s), 9,39 (1H, t, J = 5 Hz), 8,46 (1H, d, J = 3 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 7,66 (1H, s), 7,63-7,54 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 9 Hz), 5,40 (1H, t, J = 5 Hz), 4,57 (2H, d, J = 5 Hz), 4,35 (2H, d, J = 13 Hz), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 2,85 (2H, t, J = 13 Hz), 2,77 (2H, d, J = 7 Hz), 2,45 (3H, s), 2,25-2,16 (1H, m), 1,67 (2H, d, J = 13 Hz), 1,25 (2H, dq, J = 13 Hz, 3 Hz).

(Ejemplo 55)

ácido [([5-hidroxi-2-[[1-(5-[4-(hidroximetil)-3-metilfenil]piridin-2-il]piperidin-4-il]metil]-6-metilpirimidin-4-il]carbonil)amino)acético

[Químico 153]



De acuerdo con el Ejemplo 53, pero usando [(4-bromo-2-metilbencil)oxi](*terc*-butil)dimetilsilano en lugar de [(4-bromo-2-fluorobencil)oxi](*terc*-butil)dimetilsilano, se produjo el compuesto del título (rendimiento del 18%) en forma de un sólido de color blanco.

EM m/z: 506 (M+H)⁺;

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,89 (1H, s a), 11,91 (1H, s), 9,39 (1H, t, J = 5 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2 Hz), 7,80 (1H,

dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 7,41-7,35 (3H, m), 6,88 (1H, d, J = 9 Hz), 5,05 (1H, t, J = 5 Hz), 4,49 (2H, d, J = 5 Hz), 4,32 (2H, d, J = 13 Hz), 4,00 (2H, d, J = 5 Hz), 2,83 (2H, t, J = 13 Hz), 2,76 (2H, d, J = 7 Hz), 2,44 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,24-2,14 (1H, m), 1,66 (2H, d, J = 13 Hz), 1,24 (2H, dq, J = 13 Hz, 3 Hz).

(Ejemplos de formulación 1)

5 **Ejemplo de formulación 1** (Inyección)

El 1,5% en peso de un compuesto de los Ejemplos se agitó en el 10% en volumen de propilenglicol, a continuación se ajustó a un volumen fijo con agua para inyección, y posteriormente, se esterilizó para obtener una inyección.

Ejemplo de formulación 2 (Cápsula dura)

10 Se mezclaron 100 mg de un compuesto de los Ejemplos en polvo, 128,7 mg de lactosa, 70 mg de celulosa 1,3 mg de estearato de magnesio, se pasaron a través de un tamiz de malla 60, y posteriormente los polvos resultantes se introdujeron en cápsulas de gelatina nº 3 de 250 mg de para obtener cápsulas.

Ejemplo de formulación 3 (Comprimido)

15 Se mezclan 100 mg de un compuesto de los Ejemplos en polvo, 124 mg de lactosa, 25 mg de celulosa 1 mg de estearato de magnesio y se comprimieron con una máquina de fabricar comprimidos para obtener comprimidos que tenían, cada uno de ellos, 200 mg. Este comprimido puede recubrirse siempre que sea necesario.

(Ejemplo de Ensayo)

La actividad farmacológica de los compuestos de la presente invención se confirmó por el ensayo indicado más adelante.

20 La actividad de inducción de eritropoyetina (EPO) *in vitro* de los compuestos de ensayo se evaluó usando la línea celular derivada de cáncer hepático humano Hep3B (ATCC, Manassas, VA). Las células Hep3B se cultivaron durante toda la noche a 37 °C en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) en presencia el suero bovino fetal (FBS) al 10% (placa de 24 pocillos, 1,0 x 10⁵ células/pocillo). Después de reemplazar por DMEM reciente (+ FBS al 10%) que contenía un compuesto de ensayo disuelto en dimetil sulfóxido (DMSO) al 0,5% (preparado a una concentración de 12,5 µM) o un disolvente control (DMSO al 0,5%), las células se cultivaron durante 24 horas a 37 °C. Después de recuperar el sobrenadante de cultivo, la concentración de EPO en el sobrenadante de cultivo se cuantificó usando un kit de ELISA de EPO humana (StemCell Technologies).

30 La concentración de EPO en el caso de usar un compuesto de cada ejemplo como un compuesto de ensayo se expresó como un múltiplo de la concentración de EPO en el control. Los resultados se muestran en la Tabla 1. La concentración de EPO en el caso de usar un compuesto de cada ejemplo aumentó notablemente en comparación con la concentración de EPO del disolvente control. Es decir, los compuestos de la presente invención demostraron una actividad potenciadora de la producción de EPO superior, y son útiles como un medicamento (en particular, un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de la anemia).

[Tabla 1]

Número de Compuesto de Ejemplo	Concentración de EPO (múltiplo)
Control (DMSO al 0,5%)	1
1	55
3	24
4	73
5	48
6	36
7	50
8	94
9	36
16	47
20	11
24	30
25	22
26	13
27	30
30	23
35	53
36	25
37	31
38	24

(continuación)

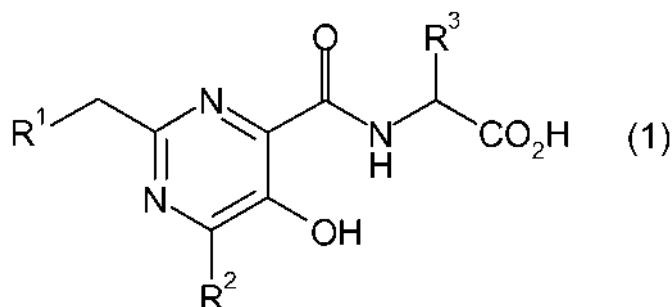
Número de Compuesto de Ejemplo	Concentración de EPO (múltiplo)
39	18
40	25
41	20
42	28
44	26
45	41
46	45
47	34
48	42
49	18
50	23

[Aplicabilidad industrial]

5 El compuesto de la presente invención, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o la sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene una actividad potenciadora de la producción de EPO superior, y es útil para enfermedades o similares causadas por EPO disminuida. Específicamente, el compuesto de la presente invención, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo es útil como un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de anemia, preferentemente anemia nefrogénica, anemia de la prematuridad, anemia incidental por enfermedades crónicas, anemia incidental por quimioterapia del cáncer, anemia cancerosa, anemia asociada a inflamación o anemia incidental por insuficiencia cardíaca congestiva, más
 10 preferentemente anemia incidental por enfermedad renal crónica, y también puede usarse como un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular isquémica.

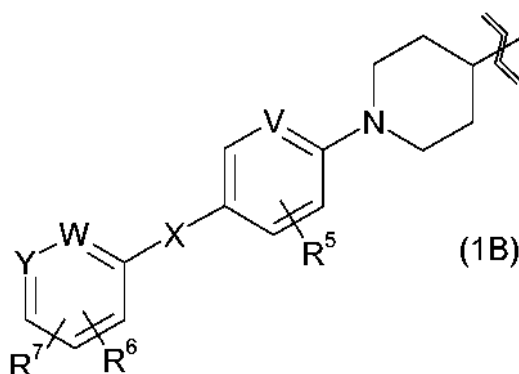
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1) :



en la que,

5 R^{11} representa un grupo representado por la siguiente fórmula general (1B):



en la que,

R^5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ,

10 R^6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo C_1-C_6 , o un grupo (alquilo C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6)carbamoilo,

R^7 representa un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo hidroxihalo alquilo C_1-C_6 que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo (alcoxi C_1-C_6)carbonilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo

15 (alcoxi C_1-C_6)alcoxi C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo hidroxialcoxi C_1-C_6 que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo alquilcarbamoilo C_1-C_6 que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo (alquilo C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6)carbamoilo que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo alcoxycarbamoilo C_1-C_6 que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo alquilcarbamoil C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo (alquilo C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6)carbamoil-alquilo C_1-C_6 que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo alcanoilamino C_2-C_7 que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , un grupo alcanoilamino C_2-C_7 -alquilo C_1-C_6 que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , o un grupo alcanoiloxi C_2-C_7 -alquilo C_1-C_6 que puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo sustituyente α , el grupo sustituyente α representa un grupo que consiste en un grupo oxo, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 , un grupo halo alcoxi C_1-C_6 , un grupo alcanoilamino C_2-C_7 , un grupo hidroxiiimino y un grupo alcoxiiimino C_1-C_6 ,

20 V , W e Y , cada uno independientemente, representan un átomo de carbono que tiene 1 átomo de hidrógeno o un átomo de nitrógeno y X representa un enlace sencillo, metileno o etileno,

25 R^2 representa un grupo alquilo C_1-C_3 o un grupo metilsulfanilo, y

30 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

35 R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del

mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 es un grupo metilo o un grupo metilsulfanilo.

3. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 es un grupo metilo.

5 4. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^3 es un átomo de hidrógeno.

5. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo.

10 6. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^5 es un átomo de hidrógeno.

7. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^6 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo metilo.

15 8. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^6 es un átomo de hidrógeno.

9. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^7 es un grupo hidroxialquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxihalo alquilo C_1-C_6 , un grupo alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxialcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , un grupo (alcoxi C_1-C_6)carbonilo, un grupo alcoxi C_1-C_6 -alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , un grupo hidroxialcoxi C_1-C_6 , un grupo alquilcarbamoilo C_1-C_6 , un grupo (alquilo C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6)carbamoilo, un grupo hidroxialquilcarbamoilo C_1-C_6 , un grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 , un grupo alquilcarbamoil C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , un grupo (alquilo C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6)carbamoilalquilo C_1-C_6 un grupo hidroxialquilcarbamoilalquilo C_1-C_6 .

10. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^7 es un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxil-1,1-dimetiletilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxil-2-metilpropilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-hidroxil-3-metoxipropilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo metoximetoximetilo, un grupo 1-metoximetoxietilo, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo metilcarbamoilmetilo, un grupo dimetilcarbamoilmetilo, un grupo hidroxietilcarbamoilo o un grupo hidroxietilcarbamoilmetilo.

11. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^7 es un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxil-1,1-dimetiletilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-hidroxil-3-metoxipropilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo 1-metoximetoxietilo, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo o un grupo dimetilcarbamoil-metilo.

12. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que X es un enlace sencillo o metileno.

13. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

R^5 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ,

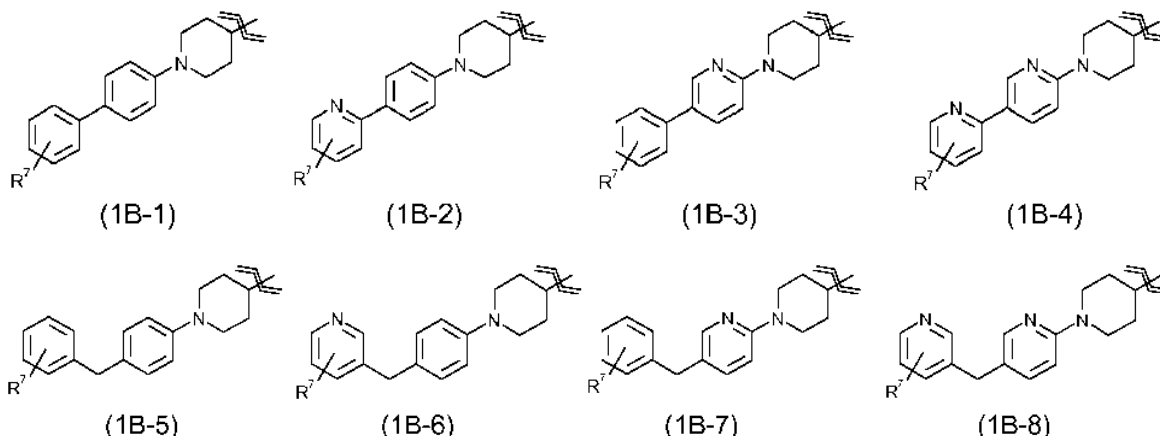
R^6 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_1-C_6 , un grupo carbamoilo, un grupo alquilcarbamoilo C_1-C_6 o un grupo (alquilo C_1-C_6)(alquilo C_1-C_6)carbamoilo,

45 R^7 representa un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxil-1,1-dimetiletilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxil-2-metilpropilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-hidroxil-3-metoxipropilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo metoximetoximetilo, un grupo 1-metoximetoxietilo, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo metilcarbamoilmetilo, un grupo dimetilcarbamoilmetilo, un grupo hidroxietilcarbamoilo o un grupo hidroxietilcarbamoilmetilo, y X representa un enlace sencillo o metileno.

14. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

R^1 representa un grupo representado por una cualquiera de la siguiente fórmula general (1B-1) a la fórmula

general (1B-8)

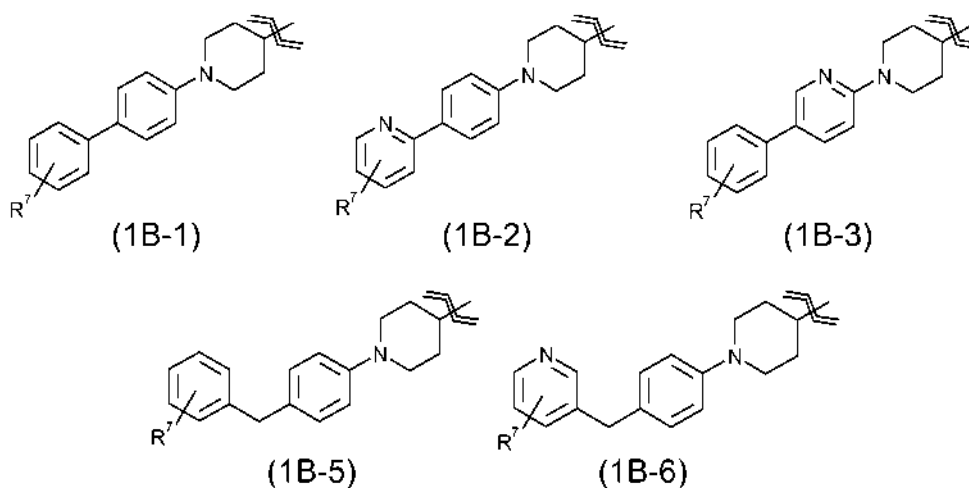


en la que,

- 5 R^7 representa un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo metoximetoximetilo, un grupo 1-metoximetoxietilo, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo metilcarbamoilmetilo, un grupo dimetilcarbamoilmetilo, un grupo hidroxietilcarbamoilo o un grupo hidroxietilcarbamoilmetilo.
- 10

15. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

- 15 R^1 representa un grupo representado por una cualquiera de la siguiente fórmula general (1B-1), fórmula general (1B-2), fórmula general (1B-3), fórmula general (1B-5) o fórmula general (1B-6)



en la que,

- 20 R^7 representa un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, un grupo 1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metilpropilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo metoximetoximetilo, un grupo 1-metoximetoxietilo, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo, un grupo metilcarbamoilmetilo, un grupo dimetilcarbamoilmetilo, un grupo hidroxietilcarbamoilo o un grupo hidroxietilcarbamoilmetilo.
- 25

16. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que R^7 representa un grupo hidroximetilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 2-hidroxibutilo, un grupo 2-hidroxi-1,1-dimetiletilo, un grupo metoximetilo, un grupo 2-hidroxi-3-metoxipropilo, un grupo

etoxicarbonilo, un grupo 1-metoximetoxietilo, un grupo 2-hidroxietoxi, un grupo metilcarbamoilo, un grupo dimetilcarbamoilo o un grupo dimetilcarbamoilmetilo.

5 17. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que, en el caso en el que R⁷ represente un grupo que tenga un grupo hidroxilo (un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialquilo C₁-C₆, un grupo hidroxialcoxi C₁-C₆, un grupo hidroxilo alquilcarbamoilo C₁-C₆ o un grupo hidroxilo alquilcarbamoilo-C₁-C₆-alquilo C₁-C₆), el grupo hidroxilo forma un enlace éster con un grupo alcanilo C₁-C₆.

18. Un compuesto o sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre los siguientes:

10 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 ácido ({[2-({1-[4'-(acetoximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(1-hidroxietil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxietil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 15 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxipropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxi-1,1-dimetiletal)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 ácido ({[2-({1-[4'-(dimetilcarbamoil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 20 ácido ({[5-hidroxi-6-metil-2-({1-[4'-(metilcarbamoil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)pirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 ácido ({[2-({1-[4'-(2-dimetilamino)-2-oxoetil]bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4-[4-(hidroximetil)bencil]fenil]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 25 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4-[3-(hidroximetil)bencil]fenil]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4-[5-(1-hidroxietil)piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 30 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4-[5-[1-(metoximetoxi)etil]piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 ácido ({[2-({1-[4-[5-(1-acetoxietil)piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4-[5-(hidroximetil)piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 35 ácido ({[2-({1-[4-[5-(etoxicarbonil)piridin-2-il]fenil]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 ácido ({[2-({1-[4-[2-(etoxicarbonil)bencil]fenil]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 40 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4-[6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]metil]fenil]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[5-[4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 45 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[5-[4-(2-hidroxipropil)fenil]piridin-2-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[5-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletal)fenil]piridin-2-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 ácido ({[2-({1-[2-cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 50 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 ácido ({[2-({1-[3'-cloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2'-metilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 55 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(hidroximetil)-2,3'-dimetilbifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4'-(2-hidroxibutilo)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 60 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4-[4-(2-hidroxipropil)bencil]fenil]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,
 ácido ({[5-hidroxi-2-({1-[4-[4-(2-hidroxi-1,1-dimetiletal)bencil]fenil]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il]carbonil}amino)acético,

- ácido ({2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi)etil]bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético,
 ácido ({2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi)propil]bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético,
 5 ácido ({2-({1-[4'-(1,1-difluoro-2-hidroxi-2-metil)propil]bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético,
 ácido ({5-({2,2-dimetilpropanoil)oxi}-2-{{1-(4'-((2,2-dimetilpropanoil)oxi)metil}bifenil-4-il)piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético,
 10 ácido ({2-{{1-(4'-((2,2-dimetilpropanoil)oxi)metil}bifenil-4-il)piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético,
 ácido ({5-hidroxi-2-{{1-[4'-(metoximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético,
 ácido ({2-{{1-[2'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético,
 15 ácido ({2-{{1-[3'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético,
 ácido ({2-{{1-[2'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético,
 ácido ({2-{{1-[3'-fluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético,
 20 ácido ({5-hidroxi-2-{{1-[4'-(hidroximetil)-3'-metil]bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético,
 ácido ({2-{{1-[3',5'-difluoro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético,
 25 ácido ({2-{{1-[3',5'-dicloro-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético,
 ácido ({2-{{1-[3',5'-dimetil-4'-(hidroximetil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético,
 ácido ({5-hidroxi-2-{{1-[4'-(2-hidroxi-3-metoxipropil)bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético,
 30 ácido ({5-hidroxi-2-{{1-[4'-(3-hidroxi)propil]bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético,
 ácido ({5-hidroxi-2-{{1-[4'-(hidroximetil)-3'-isopropil]bifenil-4-il]piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético,
 35 ácido ({2-{{1-{{5-[3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético,
 ácido ({2-{{1-{{5-[3-cloro-4-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il}metil)-5-hidroxi-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético, o
 ácido ({5-hidroxi-2-{{1-{{5-[4-(hidroximetil)-3-metil]fenil]piridin-2-il}piperidin-4-il}metil)-6-metilpirimidin-4-il}carbonil}amino)acético.
- 40 19. Una composición farmacéutica que contiene como un principio activo un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.
20. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de la anemia.
- 45 21. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en la que la anemia es anemia nefrogénica, anemia de la prematuridad, anemia incidental por enfermedades crónicas, anemia incidental por quimioterapia del cáncer, anemia cancerosa, anemia asociada a inflamación o anemia incidental por insuficiencia cardíaca congestiva.
- 50 22. Una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 20, en la que la anemia es anemia incidental por enfermedad renal crónica.
23. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, para su uso en la producción de eritropoyetina.
24. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso como un medicamento.
- 55 25. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso en un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de la anemia.
26. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que la anemia es anemia nefrogénica, anemia de la prematuridad, anemia incidental por enfermedades crónicas, anemia incidental por quimioterapia del cáncer, anemia

cancerosa, anemia asociada a inflamación o anemia incidental por insuficiencia cardíaca congestiva.

27. Un compuesto, un éster farmacológicamente aceptable del mismo o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 25, en el que la anemia es anemia incidental por enfermedad renal crónica.