

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 757**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.01.2013 PCT/JP2013/050005**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.07.2013 WO13103150**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.01.2013 E 13733708 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2801574**

54 Título: **Sales de aducto de ácido de un compuesto de piridina sustituido como inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (PTEC)**

30 Prioridad:

06.01.2012 JP 2012001134

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

03.02.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KAWAI, YUKINORI;
IWASE, NORIAKI;
KIKUCHI, OSAMU;
TAKATA, KATSUNORI;
MOTOYAMA, TAKAHIRO y
HAGIHARA, MASAHIKO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 599 757 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

Sales de aducto de ácido de un compuesto de piridina sustituido como inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo (PTEC)

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una nueva sal de un compuesto de piridina sustituido, que tiene una excelente actividad de inhibición de CETP y es útil como medicamento (en particular, un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la colesterolemia con HDL baja, la arterioesclerosis o la cardiopatía coronaria).

Antecedentes de la técnica

- 10 Se ha demostrado a partir de los resultados de muchos estudios epidemiológicos que la concentración de lipoproteínas séricas se relaciona con enfermedades tales como la dislipidemia y la arterioesclerosis (por ejemplo, Badimon, *J. Clin. Invest.*, 1990, Vol. 85, págs. 1234-1241). Tanto un aumento de la concentración en sangre de colesterol de lipoproteína de baja densidad (en lo sucesivo en el presente documento, denominado LDL) como una disminución en la concentración en sangre de colesterol de lipoproteína de alta densidad (en lo sucesivo en el presente documento, denominado HDL) son factores de riesgo para las enfermedades coronarias.

- 15 El colesterol del tejido periférico es extraído por la HDL y se esterifica en HDL para convertirse en éster de colesterilo (en lo sucesivo en el presente documento, denominado EC). La proteína de transferencia de éster de colesterilo (en lo sucesivo en el presente documento, denominado PTEC) transfiere el EC de la HDL a la LDL. Por tanto, la inhibición de la acción de la PTEC aumenta la concentración de EC en la HDL y disminuye la concentración de EC en la LDL. Como se ha descrito anteriormente, se considera que un medicamento que inhibe la actividad de la PTEC es útil como
20 medicamento para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades tales como la dislipidemia y la arterioesclerosis (por ejemplo, *N. Engl. J. Med.*, 2004, Vol. 350, págs. 1505-1515).

Se conocen ciertos compuestos de piridina que tienen actividad de inhibición de la PTEC (por ejemplo, véanse las referencias de Patentes 1 a 8). Además, se conocen ciertos compuestos de pirimidinil piperidina que tienen actividad de inhibición de la PTEC (por ejemplo, véanse las referencias de Patente 9 a 13).

- 25 Referencias de la técnica anterior

Referencias de Patentes

- Referencia de Patente 1: Solicitud de Patente Japonesa abierta a inspección pública (JP-A) n.º Hei 10-067746 (correspondiente a las Patentes de Estados Unidos: Patente de Estados Unidos n.º 6.069.148 y Patente de Estados Unidos n.º 6.207.671)
- 30 Referencia de Patente 2: Publicación Nacional de Solicitud de Patente Japonesa n.º 2001-516757 (correspondiente a la Patente de Estados Unidos: Patente de Estados Unidos n.º 6.387.929)
- Referencia de Patente 3: Publicación Nacional de Solicitud de Patente Japonesa n.º 2001-517655 (correspondiente a las Patentes de Estados Unidos: Patente de Estados Unidos n.º 6.291.477. Patente de Estados Unidos n.º 6.562.976 y Patente de Estados Unidos n.º 6.897.317)
- 35 Referencia de Patente 4: Publicación Nacional de Solicitud de Patente Japonesa n.º 2005-508341 (correspondiente a la Solicitud de Patente de Estados Unidos: Publicación de Solicitud de Estados Unidos n.º 2005/0043341)
- Referencia de Patente 5: Solicitud de Patente Japonesa abierta a inspección pública (JP-A) n.º Hei 10-167967 (correspondiente a la Patente de Estados Unidos: Patente de Estados Unidos n.º 5.932.587)
- 40 Referencia de Patente 6: Publicación Nacional de Solicitud de Patente Japonesa n.º 2008-524145 (correspondiente a la Solicitud de Estados Unidos: Publicación de Solicitud de Estados Unidos n.º 2008/0255068)
- Referencia de Patente 7: Publicación Nacional de Solicitud de Patente Japonesa n.º 2008-524137 (correspondiente a la Solicitud de Estados Unidos: Publicación de Solicitud de Estados Unidos n.º 2008/0194609)
- Referencia de Patente 8: Publicación Internacional del documento WO2009/109549
- 45 Referencia de Patente 9: Publicación Nacional de Solicitud de Patente Japonesa n.º 2009-516649 (correspondiente a la Solicitud de Estados Unidos: Publicación de Solicitud de Estados Unidos n.º 2009/0264405)
- Referencia de Patente 10: Publicación Internacional del documento WO2008/156715
- Referencia de Patente 11: Publicación Nacional de Solicitud de Patente Japonesa n.º 2009-524579 (correspondiente a la Solicitud de Estados Unidos: Publicación de Solicitud de Estados Unidos n.º 2009/0023729)
- 50 Referencia de Patente 12: Publicación Internacional del documento WO2008/009435 (correspondiente a la Solicitud de Estados Unidos: Publicación de Solicitud de Estados Unidos n.º 2009/0286790)
- Referencia de Patente 13: Publicación Internacional del documento WO2009/071509
- Referencia de Patente 14: Publicación Internacional del documento WO2012/005343

Divulgación de la invención

- 55 Objeto de la invención

Los inventores han investigado nuevas sales de compuestos de piridina sustituidos con el objetivo de desarrollar un excelente inhibidor de la PTEC y descubrieron que una sal de un compuesto de piridina sustituido que tiene una estructura específica tiene una excelente actividad de inhibición de la PTEC y es útil como medicamento (en particular, un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la colesterolemia HDL baja, la arterioesclerosis o la cardiopatía coronaria). La invención se ha logrado sobre la base de los hallazgos descritos anteriormente.

Medios para lograr el objetivo

La presente invención proporciona una nueva sal de un compuesto de piridina sustituido que tiene una excelente actividad de inhibición de la PTEC;

una composición farmacéutica que comprende una sal de un compuesto de piridina sustituido como principio activo y una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de, preferentemente, la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la colesterolemia HDL baja, la colesterolemia LDL alta, la hipertrigliceridemia, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria (incluyendo la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, la angina de pecho, la isquemia cardíaca, los trastornos cardiovasculares y la reestenosis relacionada con la angioplastia), la enfermedad cerebrovascular (incluyendo el ictus y el infarto cerebral), la vasculopatía periférica (incluyendo las complicaciones vasculares de la diabetes) o la obesidad, más preferentemente la dislipidemia, la colesterolemia HDL baja, la colesterolemia LDL alta, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica o la cardiopatía coronaria, más preferentemente la dislipidemia, la colesterolemia HDL baja, la arterioesclerosis o la cardiopatía coronaria e incluso más preferentemente la colesterolemia HDL baja o la arterioesclerosis;

uso de una sal de un compuesto de piridina sustituido para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis (preferentemente el tratamiento) de enfermedades (preferentemente las enfermedades descritas anteriormente).

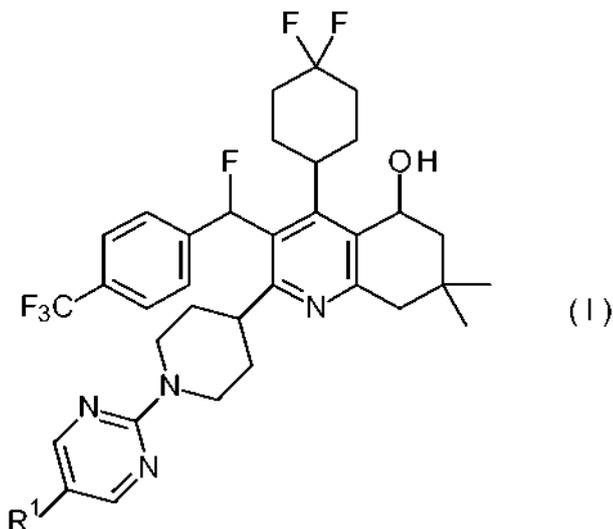
También se desvela en el presente documento:

un procedimiento de tratamiento o profilaxis (preferentemente tratamiento) de enfermedades (preferentemente las enfermedades descritas anteriormente) que comprende administrar a un animal de sangre caliente (preferentemente un ser humano) una cantidad farmacológicamente eficaz de una sal de un compuesto de piridina sustituido; y

un procedimiento de preparación de una sal de un compuesto de piridina sustituido o un intermedio del mismo.

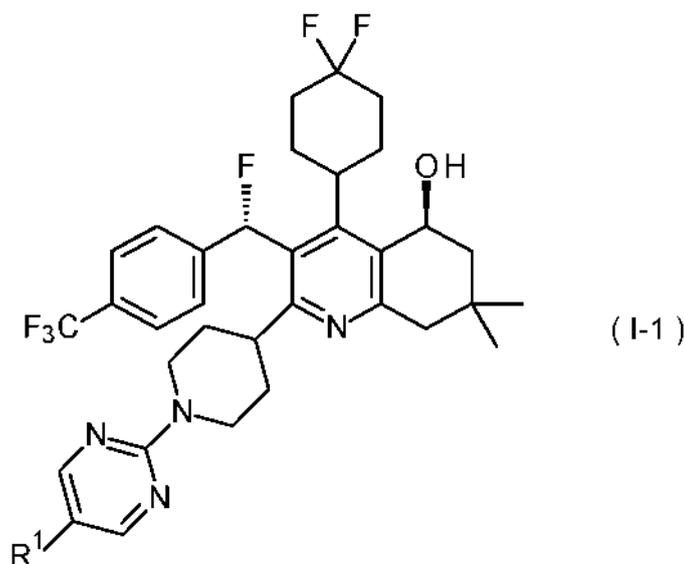
En un aspecto, la presente invención proporciona los siguientes.

(1) Una sal formada a partir de un compuesto representado por la fórmula general (I):



en la que R¹ representa un grupo (2S)-2,3-dihidroxi-propiloxi, un grupo (2R)-2,3-dihidroxi-propiloxi, un grupo 3-hidroxi-3-metilbutoxi, un grupo 3-(metilsulfonyl)propoxi, un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi, un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi o un grupo 3-carboxifenilo, y un ácido seleccionado entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido maleico.

(2) La sal del compuesto de acuerdo con (1), que se forma a partir de un compuesto representado por la fórmula general (I-1):



en la que R¹ representa un grupo (2S)-2,3-dihidroxi-2-propiloxi, un grupo (2R)-2,3-dihidroxi-2-propiloxi, un grupo 3-hidroxi-3-metilbutoxi, un grupo 3-(metilsulfonil)propoxi, un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi, un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi o un grupo 3-carboxifenilo, y un ácido seleccionado entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido maleico.

(3) La sal del compuesto de acuerdo con (2), en la que R¹ es un grupo (2S)-2,3-dihidroxi-2-propiloxi.

(4) La sal del compuesto de acuerdo con (2), en la que R¹ es un grupo (2R)-2,3-dihidroxi-2-propiloxi.

(5) La sal del compuesto de acuerdo con (2), en la que R¹ es un grupo 3-hidroxi-3-metilbutoxi.

(6) La sal del compuesto de acuerdo con (2), en la que R¹ es un grupo 3-(metilsulfonil)propoxi.

(7) La sal del compuesto de acuerdo con (2), en la que R¹ es un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi.

(8) La sal del compuesto de acuerdo con (2), en la que R¹ es un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi.

(9) La sal del compuesto de acuerdo con (2), en la que R¹ es un grupo 3-carboxifenilo.

(10) Una composición farmacéutica que comprende la sal del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) como un principio activo.

(11) La composición farmacéutica de acuerdo con (10) para su uso en el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, hipercolesterolemia, baja colesterolemia HDL, alta colesterolemia LDL, hipertrigliceridemia, arteriosclerosis, enfermedad arteriosclerótica del corazón, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica u obesidad.

(12) La composición farmacéutica de acuerdo con (10) para su uso en el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, baja colesterolemia HDL, arteriosclerosis o enfermedad cardíaca coronaria.

(13) La composición farmacéutica de acuerdo con (10) para su uso en el tratamiento o profilaxis de dislipidemia.

(14) La composición farmacéutica de acuerdo con (10) para su uso en el tratamiento o profilaxis de baja colesterolemia HDL.

(15) La composición farmacéutica de acuerdo con (10) para su uso en el tratamiento o profilaxis de arteriosclerosis.

(16) La composición farmacéutica de acuerdo con (10) para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad causada por una disminución en la concentración sanguínea del colesterol HDL.

(17) La composición farmacéutica de acuerdo con (10) para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad causada por un incremento en la concentración sanguínea del colesterol LDL.

(18) La sal del compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (9) para su uso en un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

(19) La sal del compuesto para su uso de acuerdo con (18), en el que la enfermedad es dislipidemia, hipercolesterolemia, baja colesterolemia HDL, alta colesterolemia LDL, hipertrigliceridemia, arteriosclerosis, enfermedad arteriosclerótica del corazón, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica u obesidad.

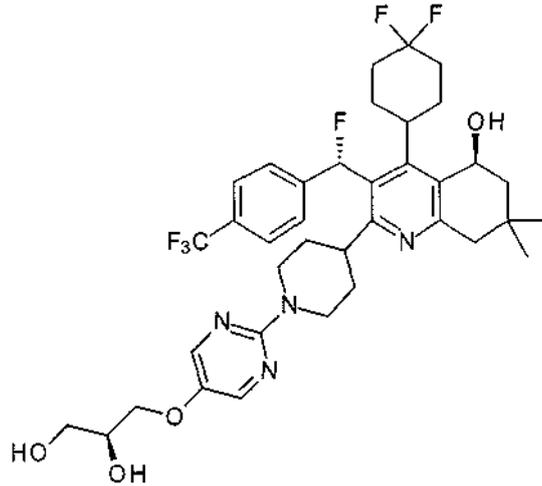
(20) La sal del compuesto para su uso de acuerdo con (18), en el que la enfermedad es dislipidemia, baja colesterolemia HDL, arteriosclerosis o enfermedad cardíaca coronaria.

(21) La sal del compuesto para su uso de acuerdo con (18), en el que la enfermedad es dislipidemia.

- (22) La sal del compuesto para su uso de acuerdo con (18), en el que la enfermedad es baja colesterolemia HDL.
 (23) La sal del compuesto para su uso de acuerdo con (18), en el que la enfermedad es arteriosclerosis.

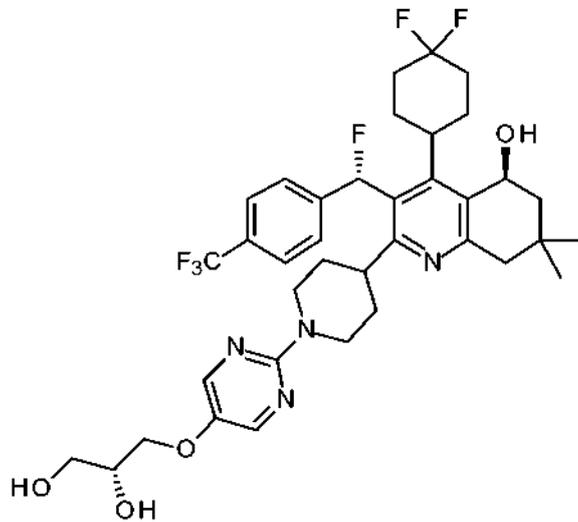
El compuesto representado por la fórmula general (I) o (1-1) de la presente invención abarca los compuestos mostrados en (a-1) a (a-7) a continuación:

- 5 (a-1) (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-2-[1-(5-[[[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]oxi]pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-7,7-dimetil-5,6,7, 8-tetrahidroquinolin-5-ol



;

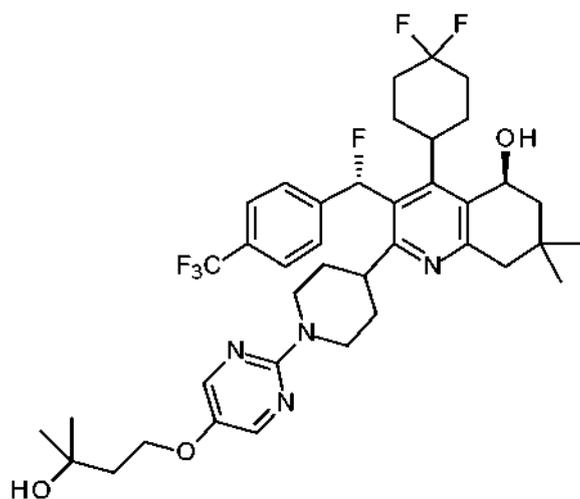
- (a-2) (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-2-[1-(5-[[[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]oxi]pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-7,7-dimetil-5,6,7, 8-tetrahidroquinolin-5-ol



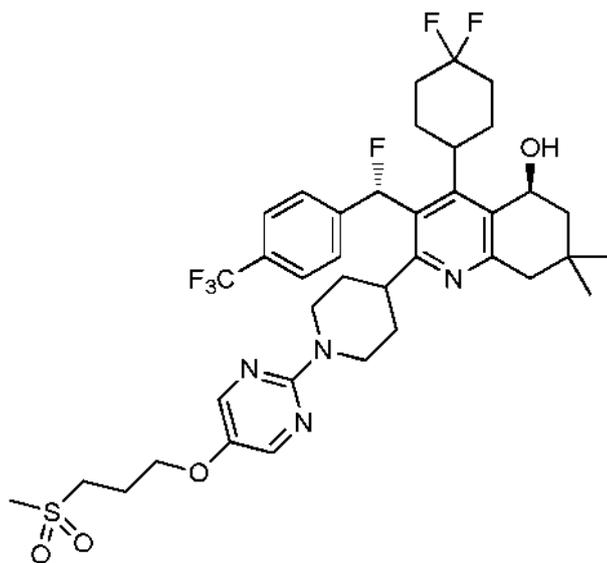
;

10

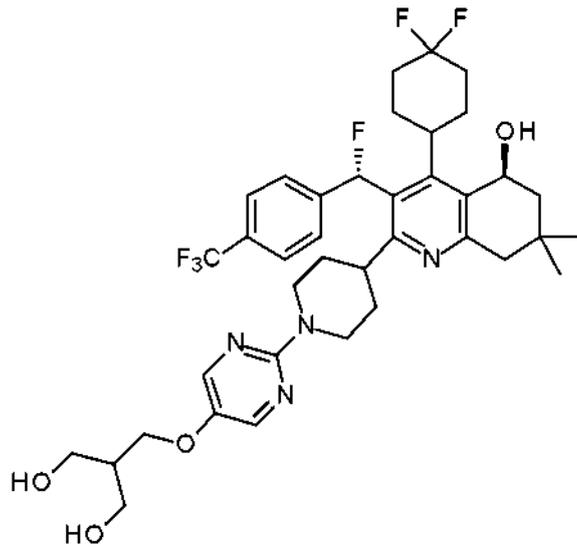
- (a-3) (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-[1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol



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

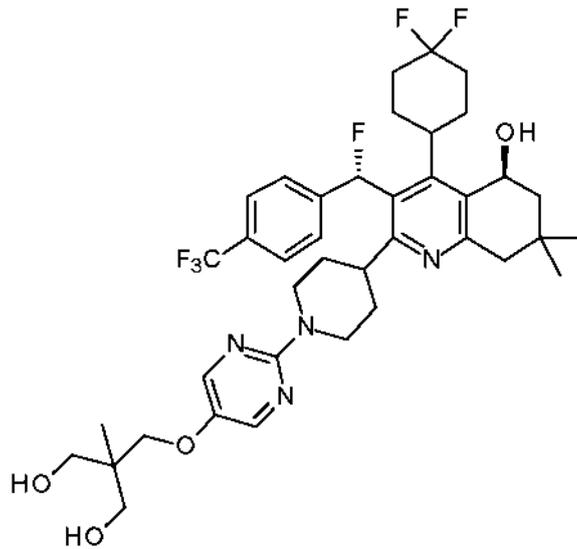


5 (a-5) (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol



;

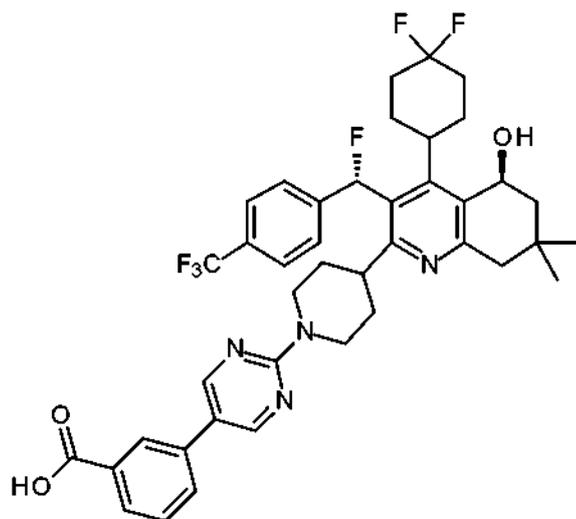
(a-6) (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol



;

5 y

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



La sal del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención abarca sales de compuestos mostrados en (b-1) a (b-7) a continuación:

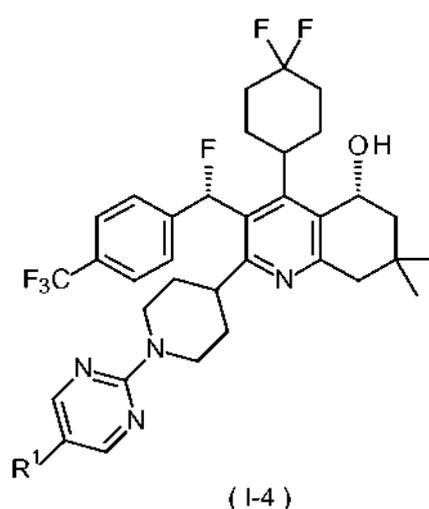
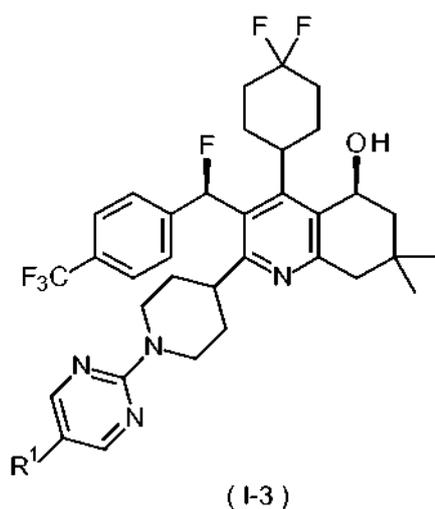
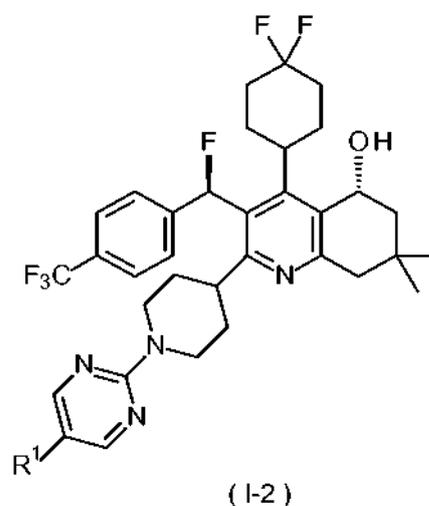
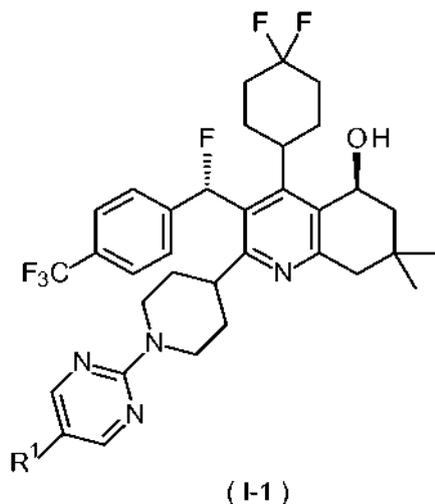
- 5 (b-1) sal del ácido clorhídrico, sal del ácido bromhídrico, sal del ácido metanosulfónico, sal del ácido benzenosulfónico, sal del ácido succínico, sal del ácido fumárico o sal del ácido maleico de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-2-[1-(5-{{(2S)-2,3-dihidroxiopropil}oxi})pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-3-{{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol};
- 10 (b-2) sal del ácido clorhídrico, sal del ácido bromhídrico, sal del ácido metanosulfónico, sal del ácido benzenosulfónico, sal del ácido succínico, sal del ácido fumárico o sal del ácido maleico de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-2-[1-(5-{{(2R)-2,3-dihidroxiopropil}oxi})pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-3-{{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol};
- 15 (b-3) sal del ácido clorhídrico, sal del ácido bromhídrico, sal del ácido metanosulfónico, sal del sal del ácido benzenosulfónico, sal del ácido succínico, sal del ácido fumárico o sal del ácido maleico de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol};
- 20 (b-4) sal del ácido clorhídrico, sal del ácido bromhídrico, sal del ácido metanosulfónico, sal del ácido benzenosulfónico, sal del ácido succínico, sal del ácido fumárico o sal del ácido maleico de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-[5-[3-(metilsulfonil)propoxi]pirimidin-2-il]piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol};
- 25 (b-5) sal del ácido clorhídrico, sal del ácido bromhídrico, sal del ácido metanosulfónico, sal del ácido benzenosulfónico, sal del ácido succínico, sal del ácido fumárico o sal del ácido maleico del (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-[5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]pirimidin-2-il]piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol};
- (b-6) sal del ácido clorhídrico, sal del ácido bromhídrico, sal del ácido metanosulfónico, sal del ácido benzenosulfónico, sal del ácido succínico, sal del ácido fumárico o sal del ácido maleico (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-[5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]pirimidin-2-il]piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol}; y
- 30 (b-7) sal del ácido clorhídrico, sal del ácido bromhídrico, sal del ácido metanosulfónico, sal del ácido benzenosulfónico, sal del ácido succínico, sal del ácido fumárico o sal del ácido maleico (5S)-2-[1-[5-(3-carboxifenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.

35 La sal del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención abarca cada sal de cada compuesto formado a partir de un compuesto seleccionado entre los descritos anteriormente (a-1) a (a-7) y un ácido seleccionado entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido maleico. La sal del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención es preferentemente una sal particular (y un hidrato de la sal particular) descrita en cada uno de los Ejemplos 1 a 21.

40 La sal del compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede tener isómeros ópticos (que incluyen enantiómeros y diastereómeros) en base a uno o más centros asimétricos, y estos isómeros y mezclas de los mismos se describen por una fórmula sola, tal como la fórmula general (I). La presente invención abarca cada uno de estos isómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción (que incluye racematos).

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

mismos (que incluyen racematos), y más preferentemente un compuesto representado por la fórmula general (1-1).



El compuesto representado por la fórmula general (I-1) puede contener una cierta cantidad de un compuesto representado por la fórmula general (1-2), (1-3) o (1-4). El "compuesto representado por la fórmula general (I-1)" en la presente invención abarca "un compuesto representado por la fórmula general (I-1) que contiene una cierta cantidad de un compuesto representado por la fórmula general (1-2), (1-3) o (1-4)" y abarca preferentemente "un compuesto representado por la fórmula general (I-1) que contiene una cierta cantidad de un compuesto representado por la fórmula general (1-2)", "un compuesto representado por la fórmula general (I-1) que contiene una cierta cantidad de un compuesto representado por la fórmula general (1-3)" y "un compuesto representado por la fórmula general (I-1) que contiene una cierta cantidad de un compuesto representado por la fórmula general (1-4)". En cada caso, el contenido en porcentaje de cada uno de los compuestos representado por la fórmula general (1-2), (1-3) o (1-4) en el compuesto representado por la fórmula general (I-1) puede ser por ejemplo, 5 % o menos, preferentemente 3 % o menos, más preferentemente 1 % o menos, además preferentemente 0,5 % o menos, además más preferentemente 0,3 % o menos, de manera particular preferentemente 0,1 % o menos y lo más preferentemente 0,05 % o menos. El contenido en porcentaje de cada uno de los compuestos representado por la fórmula general (1-2), (1-3) o (1-4) puede calcularse, por ejemplo, usando la proporción de área de pico en cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o la proporción de peso y preferentemente la proporción de área de pico en HPLC.

El compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención puede formar una sal de adición de ácido junto con un ácido seleccionado entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido maleico en cualquier proporción. Cada una de las sales resultantes o una mezcla de las mismas se abarcan en la presente invención. Por ejemplo, la sal del ácido clorhídrico abarca sales que pueden formarse, tal como monoclóhidrato, diclorhidrato y triclorhidrato, y la sal del ácido fumárico abarca sales que pueden formarse, tales como monofumarato y hemifumarato. EN los nombres de los compuestos de la presente invención, "sal del mono ácido" puede indicarse como "sal del ácido" en el que "mono" en el nombre, se omite. Por ejemplo, "monoclóhidrato" puede indicarse como "clorhidrato".

La sal del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención abarca cualquiera de

- (i) una sal formada a partir de un compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) en el que se protona un grupo básico, y un ácido a partir del que se disocia un protón; y
- (ii) un aducto formado a partir de un compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) en el que un grupo

5 básico no está protonado, y un ácido a partir del que no se disocia un protón.

La "sal" de la presente invención puede significar cualquiera de los (i) y (ii) descritos anteriormente.

La sal del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención puede formar un hidrato o un solvato. Cada uno de estos o una mezcla de los mismos se abarca en la presente invención. El hidrato o el solvato formado por la sal del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención junto con agua

10 o un disolvente en cualquier proporción se abarca en la presente invención. Por ejemplo, los hidratos que pueden formarse, tales como monohidrato, dihidrato y hemihidrato, y los solvatos que pueden formarse, tales como monosolvato, disolvato y hemisolvato se abarcan en la presente invención.

La sal del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención puede producir una pluralidad de cristales que tienen estructuras internas y propiedades fisicoquímicas diferentes (cristales polimorfos) dependiendo de las condiciones de reacción y las condiciones de cristalización. Cada uno de estos cristales o mezclas de los mismos en cualquier proporción se abarcan en la presente invención. En el caso en el que un sólido cristalino y un sólido amorfo pueden coexistir cada uno con el otro, se abarca una mezcla de los mismos en cualquier proporción en la presente invención. Específicamente, el cristal de la presente invención que tiene una forma cristalina particular puede contener un cristal que tiene una forma cristalina diferente o un sólido amorfo. El contenido en porcentaje de la forma cristalina particular es preferentemente el 50 % o más, más preferentemente el 80 % o más, además preferentemente el 90 % o más, incluso más preferentemente el 93 % o más, de manera particular preferentemente el 95 % o más y lo más preferentemente el 97 % o más.

15 20

En la presente invención, el cristal se refiere a un sólido que tiene repeticiones regulares tridimensionales de átomos constituyentes (o grupos de los mismos) y se diferencia de un sólido amorfo, que no tiene una estructura interna tal regular. Si un sólido determinado es cristalino o no puede examinarse por un procedimiento cristalográfico bien conocido (por ejemplo, cristalografía de rayos X de polvo, calorimetría de barrido diferencial o similar). Por ejemplo, el sólido determinado se somete a cristalografía de rayos X de polvo usando rayos X obtenidos por radiación $K\alpha$ de cobre. El sólido se determina que es cristalino cuando se observa un pico distintivo en su patrón de difracción de rayos X, o se determina que es amorfo cuando no se observa en el mismo un pico distintivo. En el caso en el que el pico pueda leerse, pero sin ser distintivo (por ejemplo, el pico es amplio), el sólido se determina que es un cristal que tiene un grado bajo de cristalinidad. Tales cristales que tienen un bajo grado de cristalinidad también se abarca en el cristal de la presente invención.

25 30

En la cristalografía de rayos X en polvo usando rayos $K\alpha$ de cobre, se irradia usualmente una muestra con rayos $K\alpha$ de cobre (en la que los rayos $K\alpha_1$ y $K\alpha_2$ no están separados). El patrón de difracción de rayos X puede obtenerse mediante el análisis de difracción obtenido a partir de los rayos $K\alpha$, y también puede obtenerse mediante el análisis de difracción obtenido a partir de solamente rayos $K\alpha_1$ aislados a partir de la difracción obtenida a partir de los rayos $K\alpha$. En la presente invención, el patrón de difracción de rayos X obtenido por radiación de rayos $K\alpha$ abarca un patrón de difracción de rayos X obtenido por análisis de difracción obtenido a partir de rayos $K\alpha$, y un patrón de difracción de rayos X obtenido por el análisis de difracción obtenido a partir de rayos $K\alpha_1$ y preferentemente un patrón de difracción de rayos X obtenido por el análisis obtenido a partir de rayos $K\alpha_1$.

35 40

En los patrones de difracción de rayos X de las Figuras 1 a 21 a continuación, la intensidad de difracción [cuentas/seg (cps)] se muestra en el eje vertical, y el ángulo de difracción 2θ (grados) se muestra en el eje horizontal. La separación d (Å) puede calcularse de acuerdo con la expresión $2d\sin\theta = n\lambda$, en la que $n = 1$. En esta expresión, la longitud de onda λ de los rayos $K\alpha$ es 1,54 Å, y la longitud de onda λ de los rayos $K\alpha_1$ es 1,541 Å. Las posiciones (valores numéricos) e intensidades relativas de la separación d puede variar dependiendo de las condiciones de medida, etc. Por lo tanto, la identidad de una forma cristalina puede reconocerse apropiadamente en referencia al patrón total del espectro, incluso cuando la separación d difiere ligeramente.

45

La sal del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención puede obtenerse como un cristal que exhibe, por ejemplo, un patrón de difracción de rayos X como se muestra en cualquiera de las Figuras 1 a 21. Estos cristales pueden identificarse sobre la base de, por ejemplo, la separación d correspondiente a los picos principales en cada patrón. Los picos principales en el patrón de difracción de rayos X en polvo pueden seleccionarse apropiadamente como picos característicos a partir de, por ejemplo, picos que tienen una intensidad relativa igual o mayor que un valor numérico apropiadamente predeterminado.

50

La sal del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención puede formar un compuesto isotópico en el que uno o más átomos que constituyen el compuesto está sustituida con un átomo isotópico en relación no natural. El átomo isotópico puede ser radioactivo o no radioactivo, por ejemplo, deuterio (^2H ; D), tritio (^3H ; T), carbono 14 (^{14}C), yodo 125 (^{125}I) y similares. El compuesto isotópico radioactivo o no radioactivo pueden usarse como un medicamento para el tratamiento o profilaxia de una enfermedad, un reactivo para la investigación

55

(por ejemplo, un reactivo para el ensayo), un medicamento de diagnóstico (por ejemplo, un medicamento de diagnóstico de imagen) y similares. La presente invención abarca un compuesto isotópico radiactivo o no radiactivo.

En el caso en el que el compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención tiene un grupo que puede formar un grupo éster, tal como un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo, el compuesto puede convertirse a un éster farmacológicamente y una sal del mismo y la sal de este éster farmacológicamente aceptable se abarca en la presente invención. La sal del éster farmacológicamente aceptable del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) puede ser un profármaco del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) y se descompone en un procedimiento metabólico (por ejemplo, hidrólisis) cuando se administra a un cuerpo vivo de un animal de sangre caliente para producir el compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1).

El grupo que puede formar un grupo éster con un grupo hidroxilo puede ser, por ejemplo, un acilo alifático [por ejemplo, (alquilo C₁-C₂₀)carbonilo], acilo aromático o alcocarbonilo [por ejemplo, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo]. El grupo que puede formar un grupo éster con un grupo carboxilo puede ser, por ejemplo, alquilo alifático [por ejemplo, un alquilo C₁-C₆], alquilcarboniloxialquilo [por ejemplo, (alquilo C₁-C₆)carboniloxi-(alquilo C₁-C₆)], cicloalquilcarboniloxialquilo [por ejemplo, (cicloalquilo C₁-C₆)carboniloxi-(alquilo C₁-C₆)], alcocarboniloxialquilo [por ejemplo, (alcoxi C₁-C₆)carboniloxi-(alquilo C₁-C₆)] o cicloalquiloalcocarboniloxialquilo [por ejemplo, (cicloalquilo C₃-C₈)alcocarboniloxi-(alquilo C₁-C₆)].

La "dislipidemia" en la presente invención abarca la hiperlipidemia. La "arterioesclerosis" abarca (i) la arterioesclerosis debida a diversos factores tales como el tabaquismo y la genética (incluyendo múltiples factores); y (ii) la arterioesclerosis debida a una enfermedad que puede causar arterioesclerosis tal como la dislipidemia, la colesterolemia HDL baja, la colesterolemia LDL alta, una enfermedad relacionada con lípidos, una enfermedad inflamatoria, la diabetes, la obesidad o la hipertensión y abarca, por ejemplo, la aterosclerosis, la arterioesclerosis, la arterioesclerosis obliterante y la aterosclerosis ateromatosa. La "cardiopatía arterioesclerótica" representa una enfermedad cardiovascular que se desarrolla debido a la arterioesclerosis como una de las causas. La "una cardiopatía coronaria" representa una enfermedad cardiovascular que se desarrolla debido a la arterioesclerosis u otras enfermedades como una de las causas y abarca, por ejemplo, la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, la angina de pecho, la isquemia cardíaca, los trastornos cardiovasculares o la reestenosis relacionada con la angioplastia. La "enfermedad cerebrovascular" abarca, por ejemplo, el ictus o el infarto cerebral. La "enfermedad vascular periférica" abarca, por ejemplo, las complicaciones vasculares de la diabetes.

La sal del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención puede aplicarse, sin limitación, al tratamiento o la profilaxis de (i) una enfermedad provocada por una disminución en la concentración en sangre de colesterol HDL, (ii) una enfermedad causada por un aumento de la concentración en sangre de colesterol LDL y (iii) una enfermedad que puede tratarse o prevenir mediante la inhibición de la actividad de la PTEC, además de las enfermedades específicas como se han descrito anteriormente o se describen a continuación.

En el caso en el que la sal del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención se utiliza como medicamento, la sal puede formar una composición farmacéutica en combinación con otros medicamentos dependiendo de la finalidad. La composición farmacéutica puede ser (i) una combinación de una formulación que contiene la sal del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención como principio activo y una formulación que contiene otros medicamentos como principio activo; o (ii) una formulación única (fármaco de combinación) que contiene tanto la sal del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención como otros medicamentos como principio activo, y es preferentemente la combinación de fármacos.

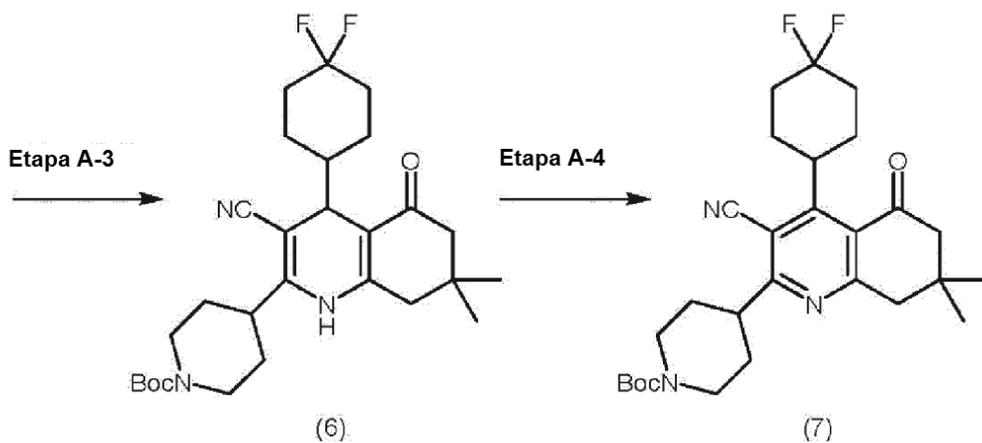
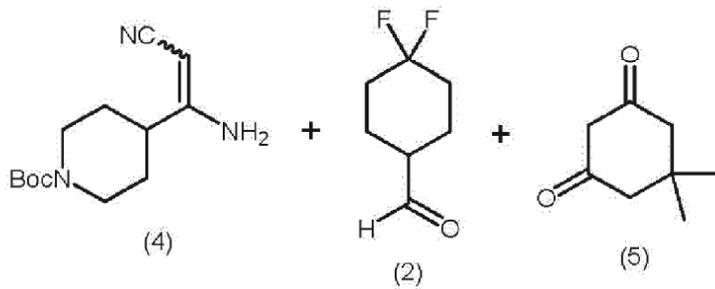
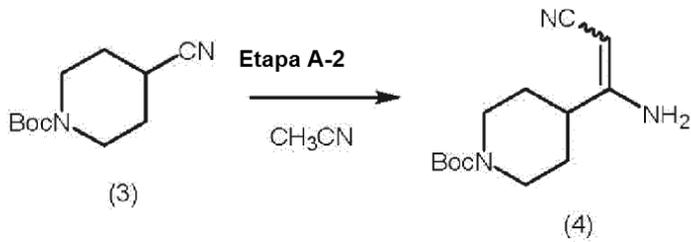
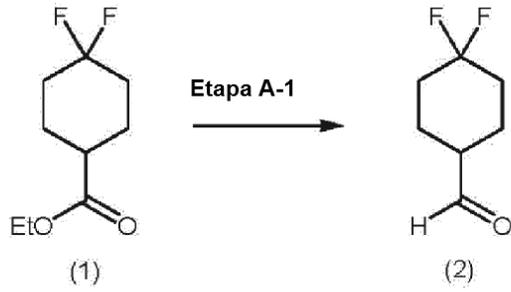
La composición farmacéutica puede administrarse simultáneamente o por separado en un intervalo. En el caso en el que se administra la composición farmacéutica por separado en un intervalo, la forma farmacéutica no está particularmente limitada, siempre que sea una forma farmacéutica en la que la composición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

El otro medicamento que puede usarse en combinación con la sal del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención no está particularmente limitado siempre que tenga efectos que dependen de la finalidad del mismo.

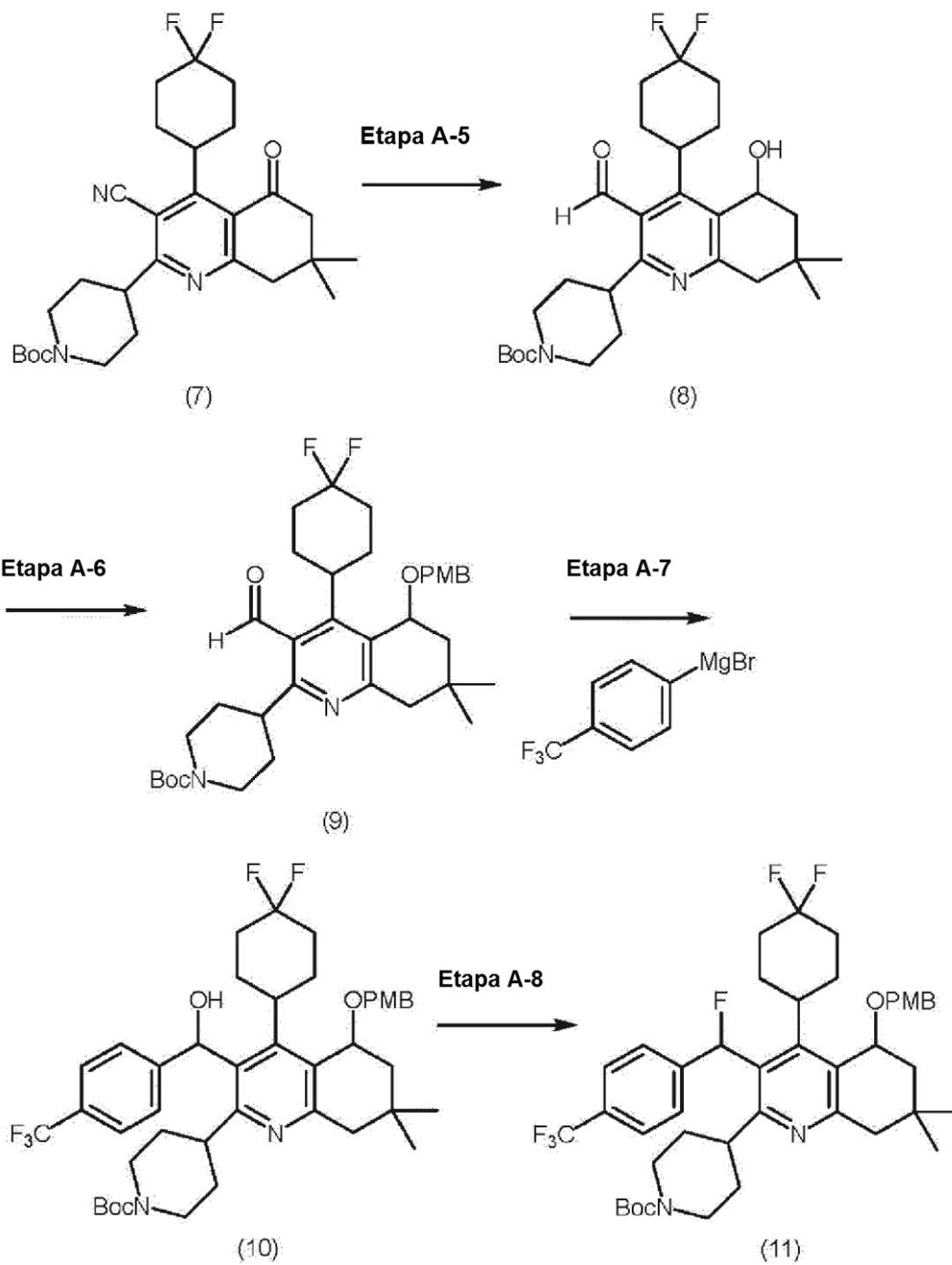
La nomenclatura del compuesto representado por la fórmula general (I), (I-1), (1-2), (1-3) o (1-4) (que incluyen los compuestos de los Ejemplos) de la presente invención y los intermedios para sintetizarlos (que incluyen los intermedios en los Ejemplos o los compuestos de los Ejemplos de Referencia)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

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

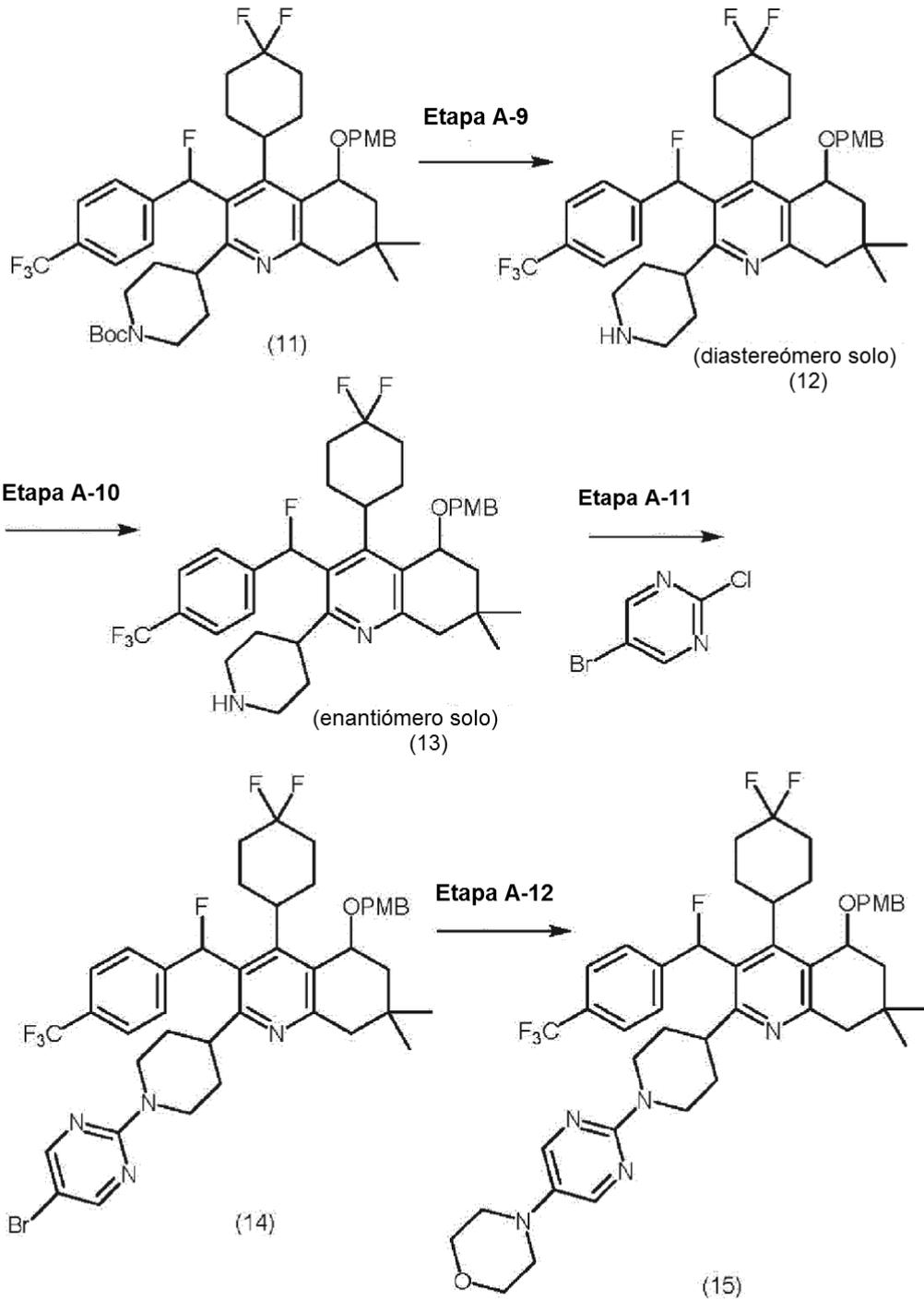
Procedimiento A-1



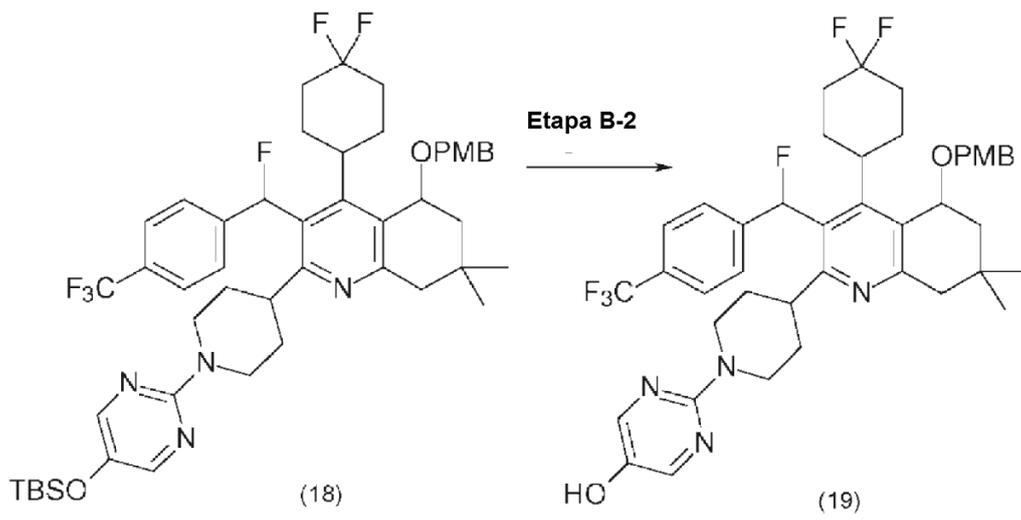
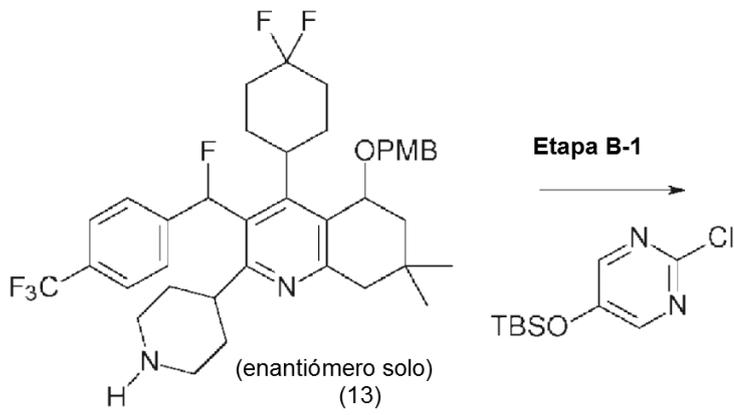
Procedimiento A-2



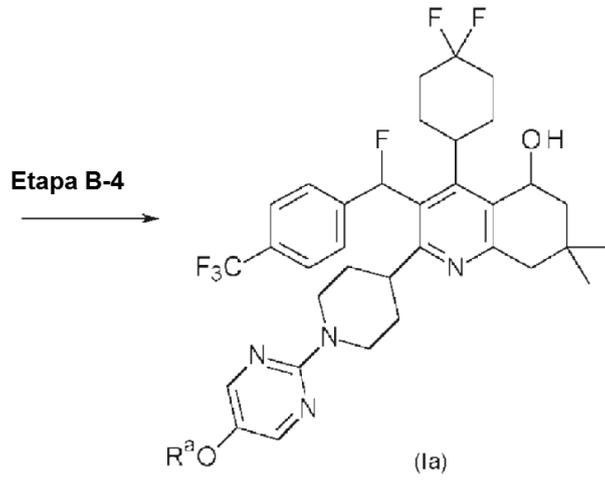
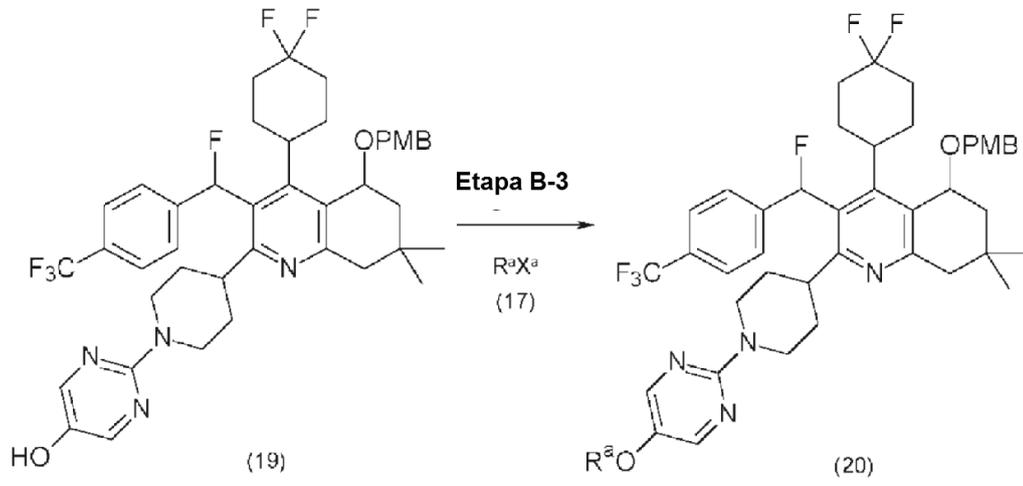
Procedimiento A-3



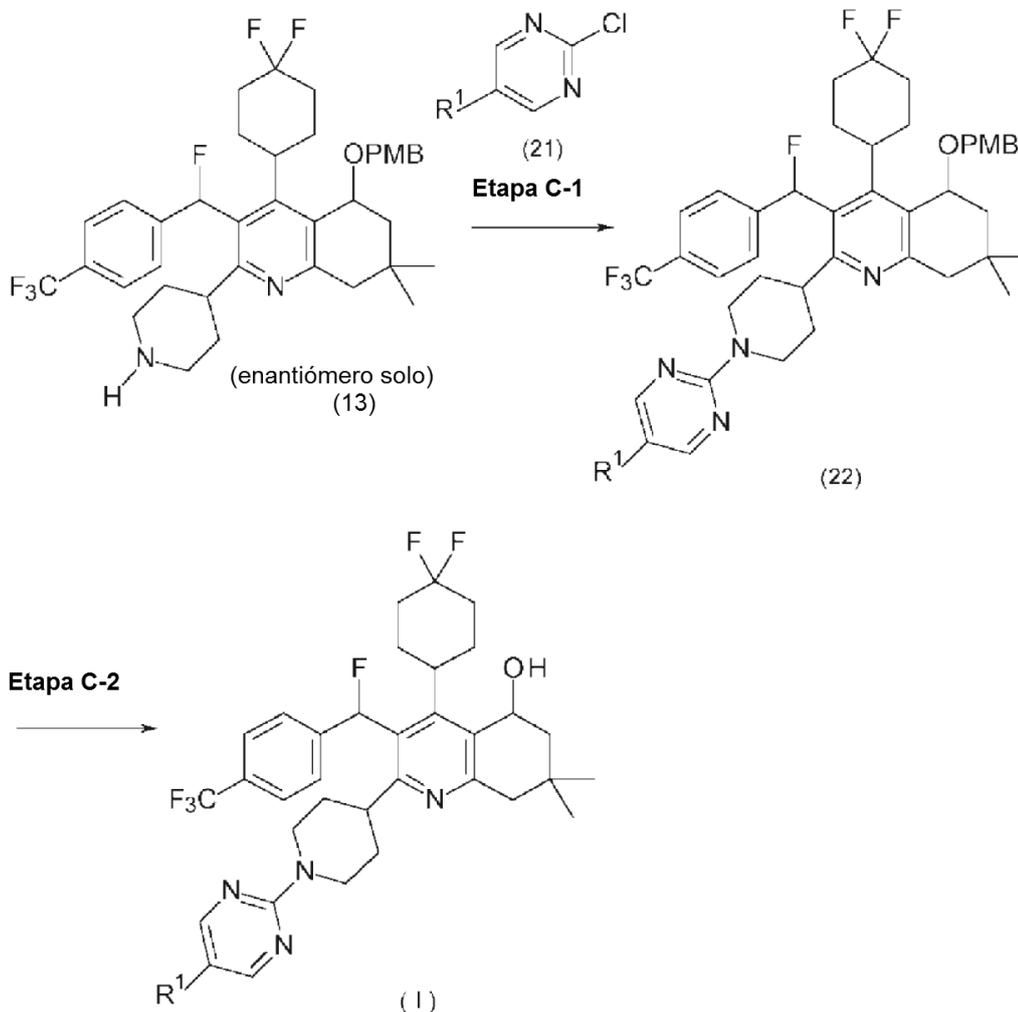
Procedimiento B-1



Procedimiento B-2



Procedimiento C



En las fórmulas estructurales de los compuestos en los Procedimientos A a C descritos anteriormente, R¹ representa los mismos significados que los de la fórmula general (I); R^a representa un grupo (2S)-2,3-dihidroxi-propilo, un

- 5 grupo 3-hidroxi-3-metilbutilo, un grupo 3-(metilsulfonyl)propilo, un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propilo o un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropilo; el grupo representado por la fórmula R^aO- representa un grupo (2S)-2,3-dihidroxi-propiloxi, un
- 10 grupo (2R)-2,3-dihidroxi-propiloxi, un grupo 3-hidroxi-3-metilbutoxi, un grupo 3-(metilsulfonyl)propoxi, un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi o un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi, que se definen en R¹; X^a representa un grupo cloro, un grupo bromo, un grupo yodo, un grupo metanosulfonyloxi, un grupo trifluorometanosulfonyloxi o un grupo p-toluenosulfonyloxi; Boc representa un grupo *tert*-butoxicarbonilo; PMB representa un grupo p-metoxibencilo; y TBS representa un grupo *tert*-butildimetilsililo.

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

- 20 La base usada en la reacción de cada etapa de los Procedimientos A a C descritos a continuación, no se limita particularmente siempre que no inhiba la reacción y se selecciona entre el grupo de bases descritas a continuación. El grupo de bases consiste en carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio; hidrogenocarbonatos de metal alcalino, tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico o hidrogenocarbonato potásico; hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico; hidróxidos de metal alcalino térreo, tales como hidróxido de calcio o hidróxido de
- 25

bario; hidruro de metal alcalino, tales como hidruro de litio, hidruro sódico o hidruro potásico; amidas de metal alcalino, tales como amida de litio, amida sódica o amida potásica; alcóxidos de metal alcalinos, tales como metóxido de litio, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido sódico o *terc*-butóxido potásico; alquil amidas de litio, tal como diisopropilamida de litio; silil amidas de metal alcalino, tales como bistrimetilsilil amida de litio o bistrimetilsilil amida sódica; alquil litios, tales como *n*-butillitio, *sec*-butillitio o *terc*-butillitio; y aminas orgánicas, tales como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, piridina, picolina, lutidina, 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina, 4-pirrolidinopiridina, quinolina, *N,N*-dimetilaniлина, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO) o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

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

En la reacción de cada etapa de los Procedimientos A a C descritos a continuación, la temperatura de reacción varía dependiendo del disolvente, materias prima de partida, reactivos o similares, y el tiempo de reacción varía dependiendo del disolvente, materias prima de partida, reactivos, temperatura de la reacción o similares.

] En la reacción de cada etapa de los Procedimientos A a C descritos a continuación, el compuesto deseado de cada etapa puede aislarse de la mezcla de reacción después de la finalización de la reacción de acuerdo con un procedimiento que es bien conocido en el campo de la química orgánica. Los compuestos deseados obtenidos, por ejemplo, por (i) filtrado de materiales insolubles tales como un catalizado si fuese necesario, (ii) adición de agua y un disolvente que es inmiscible con agua (por ejemplo, diclorometano, éter dietílico, acetato de etilo o similar) a la mezcla de reacción y la extracción del compuesto deseado, (iii) lavado de la fase orgánica con agua y secado con un desecante, tal como sulfato de magnesio anhidro, y (iv) destilación del disolvente. El compuesto deseado obtenido puede purificarse adicionalmente por un procedimiento que es bien conocido en el campo de la química orgánica (por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía en columna sobre gel de sílice o similar) si fuese necesario. Además, el compuesto deseado de cada etapa, también puede usarse en la siguiente reacción sin purificación.

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

Por ejemplo, en el Procedimiento B, un compuesto (17) en que R^a es un ((4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo, un grupo ((4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo, un grupo (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metilo o un grupo (2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)metilo se usa para obtener un compuesto (1a) que tiene el correspondiente grupo R^a. Este compuesto puede someterse a la reacción de retirada del grupo protector para preparar un compuesto (1a) en que el grupo representado por la fórmula R^aO- es un grupo (2*S*)-2,3-dihidroxi-propiloxi, un grupo (2*R*)-2,3-dihidroxi-propiloxi, un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi o un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi. Por ejemplo, en el Procedimiento C, un compuesto (21) en que R¹ es un grupo ((4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi, un grupo ((4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi, un grupo (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi, un grupo (2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi o un grupo 3-(metoxicarbonil)fenilo se usa para obtener un compuesto (I) que tiene el correspondiente grupo. Este compuesto puede someterse a la reacción de retirada del grupo protector para preparar un compuesto (I) en que R¹ es un grupo (2*S*)-2,3-dihidroxi-propiloxi, un grupo (2*R*)-2,3-dihidroxi-propiloxi, un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi, un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi o un grupo 3-carboxifenilo.

En cada etapa de los Procedimientos A a C descritos a continuación (Etapas A-5 a A-14 en el Procedimiento A), el aislamiento de un diastereómero solo (un racemato) a partir de una mezcla de dos clases de diastereómeros (una mezcla de cuatro clases de enantiómeros) puede realizarse por cromatografía en columna, un procedimiento de cristalización o similar y el aislamiento de un enantiómero solo a partir de un diastereómero solo (un racemato) puede

realizarse por cromatografía en columna ópticamente activa, un procedimiento de cristalización fraccional usando un compuesto ópticamente activo (por ejemplo, un compuesto de ácido carboxílico ópticamente activo o un compuesto de amina ópticamente activo) o similar. El aislamiento de un enantiómero solo a partir de una mezcla de dos clases de diastereómeros (una mezcla de cuatro clases de enantiómeros) puede realizarse por cromatografía en columna ópticamente activa en cualquier etapa.

En los ejemplos mostrados en los Procedimientos A a C descritos a continuación, el aislamiento de un enantiómero solo (un racemato) a partir de una mezcla de dos clases de diastereómeros se realiza en la Etapa A-7 y el aislamiento de un enantiómero solo a partir de un diastereómero solo (un racemato) se realiza en la Etapa A-10. Los compuestos (10), (11) y (12) son los diastereómeros solos (racematos) descritos en los Ejemplos de Referencia 7, 8 y 9, respectivamente y el compuesto (13) es el enantiómero solo descrito en el Ejemplo de Referencia 10. Los compuestos (14), (15), (16), (18), (19), (20), (22), (Ia) y (I) que se preparan a partir del compuesto (13) son enantiómeros solos.

El aislamiento de un diastereómero solo (un racemato) y el aislamiento de un enantiómero solo, no se limitan a los ejemplos descritos anteriormente y puede realizarse en cualquier etapa (la misma o diferente etapa) de los Procedimientos A a C, respectivamente. Por ejemplo, en el caso en el que el aislamiento de un diastereómero solo (un racemato) no se realiza en las Etapa A-7, Etapas A-8 a A-9, Etapas A-11 a A-14, Etapas B-1 a B-4 o Etapas C-1 a C-2 puede realizarse respectivamente usando una mezcla de dos clases de diastereómeros como materia prima. En el caso en el que el aislamiento de un diastereómero solo (un racemato) se realiza en una cualquiera de las etapas descritas anteriormente, las etapas siguientes las pueden realizar respectivamente usando el diastereómero solo (un racemato) como materia prima. En el caso en el que el aislamiento de un enantiómero solo se realiza además en una cualquiera de las etapas descritas anteriormente, la etapa siguiente la puede realizar respectivamente usando el enantiómero solo como materia prima y se obtiene el compuesto (I) [preferentemente el compuesto (I-1)] como enantiómero solo. En el caso en el que solamente se realiza el aislamiento de un diastereómero solo (un racemato) en una cualquiera de las etapas descritas anteriormente, se obtiene el compuesto (I) como un diastereómero solo (un racemato) y se obtiene el compuesto (I) [preferentemente, el compuesto (I-1)] como un enantiómero solo mediante la realización adicional del aislamiento de un enantiómero solo. En el caso en el que el aislamiento de un diastereómero solo (un racemato) y el aislamiento de un enantiómero solo no se realiza en una cualquiera de las etapas anteriormente descritas, se obtiene el compuesto (I) como mezcla de dos clases de diastereómeros y se obtiene el compuesto (I) [preferentemente, el compuesto (I-1)] como un enantiómero solo mediante la realización del aislamiento de un diastereómero solo (un racemato) y el aislamiento de un enantiómero solo.

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

(Procedimiento A)

EL Procedimiento A es un procedimiento para preparar el compuesto (Ia) que se abarca en el compuesto (I).

(Etapa A-1)

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

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

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

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

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

(Etapa A-2)

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

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

La base a usarse es preferentemente una alquil amida de litio, y más preferentemente diisopropilamida de litio.

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

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

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

(Etapa A-3)

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

- 5 El disolvente a usarse es preferentemente un hidrocarburo aromático, y más preferentemente tolueno.

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

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

(Etapa A-4)

La Etapa A-4 es una etapa de preparación el compuesto (7) mediante la oxidación del compuesto (6).

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

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

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

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

- 15 (Etapa A-5)

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

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

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

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

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

(Etapa A-6)

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

- 25 La base a usarse, no se limita siempre que pueda usarse en la reacción de alquilación de un grupo hidroxilo y es preferentemente un hidruro de metal alcalino y más preferentemente hidruro sódico.

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

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

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

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

(Etapa A-7)

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

El disolvente a usarse es preferentemente un éter, y más preferentemente tetrahidrofurano.

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

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

- 40 En la Etapa A-7, el compuesto (10) tiene dos átomos de carbono asimétricos (los átomos de carbono a los que se une un grupo hidroxilo o un grupo p-metoxibenciloxi) y puede obtenerse como una mezcla de estereoisómeros (una mezcla de cuatro clases de isómeros ópticos, a saber, una mezcla de diastereómeros). La mezcla de diastereómeros obtenida

5 en la Etapa A-7 puede aislarse en compuestos de diastereómero solo dependiendo de las propiedades de la mezcla. Este aislamiento puede realizarse por un procedimiento que es bien conocido en el campo de la química orgánica (por ejemplo, separación por cromatografía en columna o cristalización fraccionada de una mezcla de diastereómeros).
 10 Cada uno de los compuestos diastereómeros aislados (una mezcla de enantiómeros) pueden aislarse en compuestos de enantiómero solo dependiendo de las propiedades del compuesto. Este aislamiento puede realizarse por un procedimiento que es bien conocido en el campo de la química orgánica (por ejemplo, resolución óptica por cromatografía en columna o cristalización fraccionada con formación de sal diastereomérica). En la Etapa A-7, este es el mismo en el caso del compuesto que se obtiene usando un grupo protector distinto del grupo p-metoxibenciloxi y el grupo *terc*-butoxicarbonilo como los dos grupos protectores en el compuesto (9). Este es el mismo en el caso del compuesto (11) que se obtiene en la Etapa A-8.

(Etapa A-8)

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

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

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

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

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

20 (Etapa A-9)

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

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

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

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

La mezcla de diastereómero obtenida en la Etapa A-9 puede aislarse en compuestos de diastereómero solo y el compuesto (12) puede obtenerse como un compuesto de diastereómero solo.

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

(Etapa A-10)

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

35 La columna ópticamente activa y las condiciones de resolución a usarse, no se limitan siempre que pueda lograrse la resolución óptica del compuesto (12) y son preferentemente las descritas en Ejemplo de Referencia 10.

(Etapa A-11)

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

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

El disolvente a usarse es preferentemente un éter o una amida, y más preferentemente 1,4-dioxano.

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

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

(Etapa A-12)

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

- 5 El catalizador de paladio a usarse, no se limita siempre que pueda usarse en la reacción de aminación en el anillo aromático y puede ser, por ejemplo, un catalizador de paladio descrito en J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysis: New Perspectives for the 21st Century*, 2004, John Wiley & Sons, Inc y similares. El catalizador de paladio a usarse, es preferentemente *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), cloruro de paladio (II), acetato de paladio (II) o diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), y más preferentemente acetato de paladio (II).
- 10 El reactivo de fosforo a usarse, no se limita siempre que pueda usarse en la reacción de aminación en el anillo aromático y es preferentemente 2-(di-*terc*-butilfosfino)bifenilo, 2-(dicrohexilfosfino)bifenilo, 2-dicrohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 5-(di-*terc*-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'-H-[1,4']bipirazol, ciclohexil fosfina, 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno o 2-(difenilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, y más preferentemente 2-dicrohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo.
- La base a usarse es preferentemente un alcóxido de metal alcalino, y más preferentemente *terc*-butóxido sódico.
- El disolvente a usarse es preferentemente un hidrocarburo aromático, un alcohol o una mezcla de los mismo, y más preferentemente tolueno, 2-metil-2-propanol o una mezcla de los mismos.
- 15 La temperatura de reacción es preferentemente de 20 °C a 150 °C.
- El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 12 horas.
- (Etapa A-13)
- La Etapa A-13 es una etapa de preparación el compuesto (16) mediante el tratamiento del compuesto (15) con un ácido.
- 20 El ácido a usarse, es preferentemente un ácido inorgánico, y más preferentemente ácido clorhídrico.
- El disolvente a usarse es preferentemente un éter, un alcohol o una mezcla de los mismos, y más preferentemente 1,4-dioxano, metanol o una mezcla de los mismos.
- La temperatura de reacción es preferentemente de 20 °C a 150 °C.
- El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 6 horas.
- 25 (Etapa A-14)
- La Etapa A-14 es una etapa de preparación el compuesto (la) haciendo reaccionar el compuesto (16) con el compuesto (17) en presencia de una base. El compuesto (17) se conoce o puede prepararse fácilmente a partir de un compuesto conocido.
- 30 La base a usarse es preferentemente un carbonato de metal alcalino, y más preferentemente carbonato de cesio o carbonato potásico.
- El disolvente a usarse es preferentemente un éter o una amida, y más preferentemente tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidona.
- La temperatura de reacción es preferentemente de 0 °C a 100 °C.
- El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 50 horas.
- 35 (Procedimiento B)
- El Procedimiento B es un procedimiento para preparar el compuesto (la) que se abarca en el compuesto (I).
- (Etapa B-1)
- La Etapa B-1 es una etapa de preparación el compuesto (18) haciendo reaccionar el compuesto (13) con 2-cloro-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)pirimidina en presencia de una base.
- 40 La base a usarse es preferentemente un carbonato de metal alcalino o una amina orgánica, y más preferentemente carbonato potásico.
- El disolvente a usarse es preferentemente un hidrocarburo aromático, un éter, un alcohol o una amida, y más preferentemente 1,4-dioxano.
- La temperatura de reacción es preferentemente de 80 °C a 160 °C.
- 45 El tiempo de reacción es preferentemente de 1 hora a 96 horas.

(Etapa B-2)

La Etapa B-2 es una etapa de preparación el compuesto (19) mediante la retirada del grupo *terc*-butildimetilsililo en el compuesto (18) en presencia de un reactivo de desililación.

- 5 El reactivo de desililación a usarse, no se limita siempre que pueda usarse en una reacción de desililación y puede ser preferentemente un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico-dioxano, un ácido orgánico, tal como ácido acético o ácido trifluoroacético, un compuesto de a flúor, tal como fluoruro sódico o fluoruro potásico, o una sal de amonio que contiene flúor, tal como fluoruro de tetrabutilamonio, y más preferentemente fluoruro de tetrabutilamonio.

El disolvente a usarse es preferentemente un hidrocarburo halogenado, un éter, agua o una mezcla de los mismos, y más preferentemente tetrahidrofurano.

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

El tiempo de reacción es preferentemente de 5 minutos a 6 horas.

(Etapa B-3)

- 15 La Etapa B-3 es una etapa de preparación el compuesto (20) haciendo reaccionar el compuesto (19) con el compuesto (17) en presencia de una base. El compuesto (17) se conoce o puede prepararse fácilmente a partir de un compuesto conocido.

La Etapa B-3 puede realizarse de acuerdo con un procedimiento similar al de la Etapa A-14.

(Etapa B-4)

La Etapa B-4 es una etapa de preparación el compuesto (1a) mediante la retirada del grupo *p*-metoxibencilo en el compuesto (20) en presencia de un ácido.

- 20 El ácido a usarse es preferentemente un ácido orgánico o un ácido inorgánico, y más preferentemente ácido clorhídrico.

El disolvente a usarse es preferentemente un hidrocarburo halogenado, un éter o un alcohol, y más preferentemente 1,4-dioxano.

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

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

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

(Procedimiento C)

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

(Etapa C-1)

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

La base a usarse es preferentemente un carbonato de metal alcalino o una amina orgánica, y más preferentemente carbonato potásico, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o una mezcla de los mismos.

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

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

El tiempo de reacción es preferentemente de 30 minutos a 96 horas.

La Etapa C-1 puede realizarse en irradiación con microondas.

(Etapa C-2)

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

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

5 La sal del compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede prepararse por el procedimiento descrito a continuación, por ejemplo:

- (i) disolver el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención en un disolvente (por ejemplo, diclorometano, acetona, acetato de etilo o similar);
 10 (ii) añadir un ácido a la solución de reacción y agitar la mezcla de reacción;
 (iii) realizar el calentamiento y el enfriamiento de la mezcla de reacción, la destilación del disolvente, la adición de un disolvente pobre o la adición de un cristal de siembra de un compuesto salino deseado si fuese necesario; y
 (iv) obtener un sólido precipitado por filtración.

15 Cuando la sal del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención se usa como un medicamento, puede administrarse (i) como un polvo a granel tal como está; (ii) por vía oral en forma de una formulación tal como un comprimido, una cápsula, gránulos, un polvo o un jarabe, que se prepara mediante la mezcla con un excipiente farmacológicamente aceptable adecuado, diluyente o similares; o (iii) por vía parenteral en forma de una formulación tal como una inyección o un supositorio, que se prepara como se ha descrito anteriormente. Se administra preferentemente por vía oral.

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

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

El aglutinante puede ser, por ejemplo, los compuestos que se muestran en el excipiente descrito anteriormente; gelatina; polivinilpirrolidona; polietilenglicol o similares.

30 El disgregante puede ser, por ejemplo, los compuestos que se muestran en el excipiente descrito anteriormente, un derivado de almidón o celulosa químicamente modificado tal como croscarmelosa de sodio o carboximetil almidón de sodio; polivinilpirrolidona reticulada o similares.

El lubricante puede ser, por ejemplo, talco, sílice coloidal; ceras tales como cera de abejas o esperma de ballena; glicol; D,L-leucina; una sal de ácido sulfúrico, tal como sulfato de sodio; los derivados de almidón en el excipiente descrito anteriormente o similares.

35 El emulsionante puede ser, por ejemplo, una arcilla coloidal tal como bentonita o Begum; un tensioactivo aniónico tal como lauril sulfato de sodio; un agente tensioactivo catiónico tal como cloruro de benzalconio; un tensioactivo no iónico tal como polioxietilén alquil éter o similares.

El estabilizador puede ser, por ejemplo, un éster de ácido parahidroxibenzoico tal como metil parabeno; un alcohol tal como clorobutanol; cloruro de benzalconio; fenol; timerosal o similares.

40 El agente aromatizante puede ser, por ejemplo, un edulcorante, un acidulante, una fragancia o similar, que se usen habitualmente.

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

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

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

Efecto de la invención

La sal del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención tiene excelentes propiedades en términos de la actividad de inhibición de la PTEC, la acción de aumento de la concentración de colesterol HDL, la acción de disminución de la concentración de colesterol LDL, el rápido inicio del efecto farmacológico, el efecto farmacológico prolongado, la estabilidad física, la solubilidad, la capacidad de absorción oral, la concentración en sangre, la permeabilidad de la membrana celular, la estabilidad metabólica, la migración tisular, la biodisponibilidad (BD), la interacción fármaco-fármaco, la toxicidad o similares, y es útil como medicamento para un animal de sangre caliente (en particular, para un ser humano). El medicamento descrito anteriormente es un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de, preferentemente, la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la colesterolemia HDL baja, la colesterolemia LDL alta, la hipertrigliceridemia, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria (incluyendo la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, la angina de pecho, la isquemia cardíaca, los trastornos cardiovasculares y la reestenosis relacionada con la angioplastia), la enfermedad cerebrovascular (incluyendo el ictus y el infarto cerebral), la enfermedad vascular periférica (incluyendo las complicaciones vasculares de la diabetes) o la obesidad, más preferentemente la dislipidemia, la colesterolemia HDL baja, la colesterolemia LDL alta, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica o la cardiopatía coronaria, más preferentemente la dislipidemia, la colesterolemia HDL baja, la arterioesclerosis o la cardiopatía coronaria e incluso más preferentemente la colesterolemia HDL baja o la arterioesclerosis.

Breve descripción de los dibujos

[Figura 1] La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 1.
 [Figura 2] La Figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 2.
 [Figura 3] La Figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 3.
 [Figura 4] La Figura 4 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 4.
 [Figura 5] La Figura 5 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 5.
 [Figura 6] La Figura 6 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 6.
 [Figura 7] La Figura 7 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 7.
 [Figura 8] La Figura 8 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 8.
 [Figura 9] La Figura 9 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 9.
 [Figura 10] La Figura 10 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 10.
 [Figura 11] La Figura 11 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 11.
 [Figura 12] La Figura 12 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 12.
 [Figura 13] La Figura 13 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 13.
 [Figura 14] La Figura 14 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 14.
 [Figura 15] La Figura 15 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 15.
 [Figura 16] La Figura 16 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 16.
 [Figura 17] La Figura 17 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 17.
 [Figura 18] La Figura 18 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 18.
 [Figura 19] La Figura 19 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 19.
 [Figura 20] La Figura 20 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 20.
 [Figura 21] La Figura 21 muestra un patrón de difracción de rayos X exhibido por un cristal de una sal de un compuesto obtenido en el Ejemplo 21.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se explica adicionalmente en detalle con Ejemplos,

Ejemplos de Referencia, Ejemplos de Prueba y Ejemplos de Formulación. Sin embargo, el ámbito de la presente invención no se limita a los mismos.

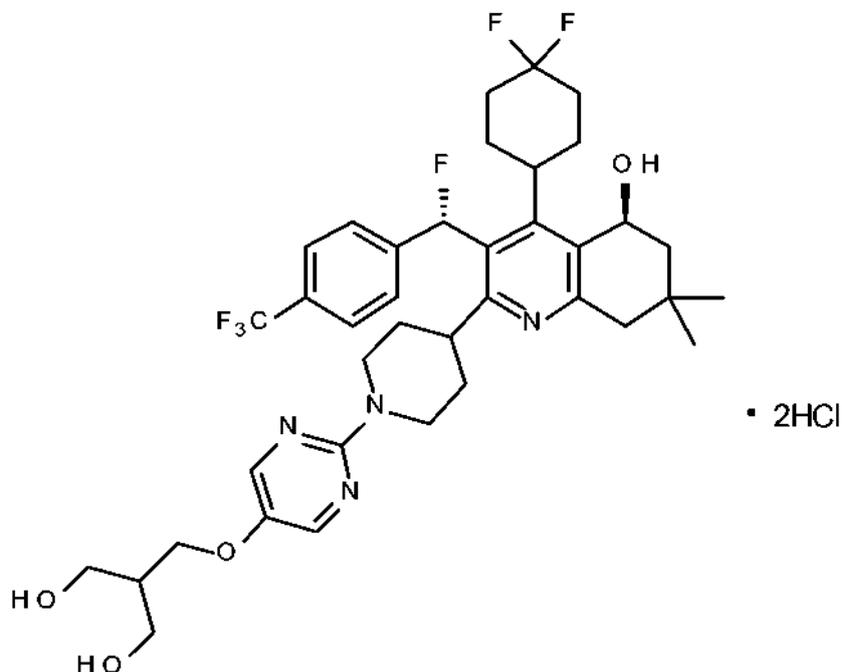
Las abreviaturas descritas a continuación se usan en los Ejemplos y Ejemplos de Referencia.

- 5 Boc: *tert*-butoxicarbonilo;
 PMB: *p*-metoxibencilo;
 TBS: *tert*-butildimetilsililo.

Ejemplos

(Ejemplo 1)

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



- 15 A una solución de 0,70 g (0,95 mmol) de (5*S*)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((*S*)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 22, en 4,8 ml de acetato de etilo, se le añadieron gota a gota 0,17 ml (2,0 mmol) de ácido clorhídrico al 35 % con agitación a 60 °C. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se agitó durante 3 horas. El sólido precipitado se obtuvo por filtración, se lavó con 5 ml de acetato de etilo dos veces y después se secó a presión reducida a 60 °C para proporcionar 659 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 86 %).

- 20 Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CD₃ O D) δ: 8,34 (2H, s), 7,88-7,80 (2H, m), 7,60-7,38 (3H, m), 5,35-5,25 (1H, m), 4,73-4,62 (1H, m), 4,44-4,32 (1H, m), 4,13 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,02-3,88 (1H, m), 3,73 (2H, dd, J = 11,0, 5,9 Hz), 3,68 (2H, dd, J = 11,0, 6,3 Hz), 3,42-3,29 (1H, m), 3,20-2,95 (3H, m), 2,54-1,65 (15H, m), 1,21 (3H, s), 1,08 (3H, s), 0,98-0,84 (1H, m).

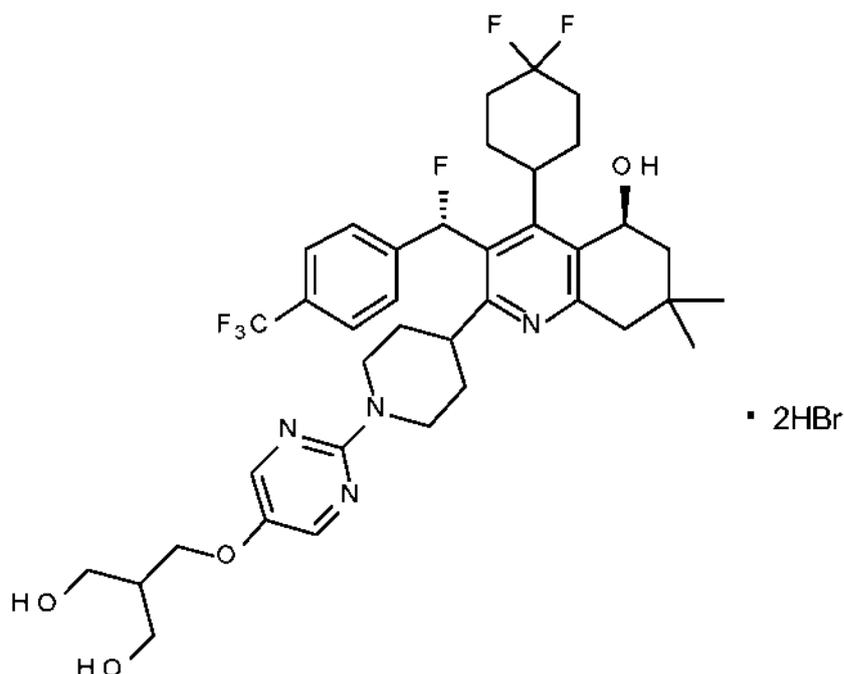
Espectro de masas (FAB+, *m/z*): 737 [(*M*+ 1)⁺].

Espectro de masas (FAB-, *m/z*): 35, 37 [Cl].

- 25 Anal. calculada para C₃₈H₄₈N₄O₄F₆Cl₂: Cl, 8,76; Encontrado: Cl, 8,62.

(Ejemplo 2)

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



Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 1 excepto que se usaron 0,22 ml de ácido bromhídrico al 47 % en lugar de ácido clorhídrico al 35 % y a partir de 0,70 g (0,95 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro [4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 22, 741 mg del compuesto del título se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 88 %).

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CD₃ O D) δ: 8,32 (2H, s), 7,87-7,80 (2H, m), 7,60-7,39 (3H, m), 5,34-5,26 (1H, m), 4,74-4,63 (1H, m), 4,44-4,32 (1H, m), 4,13 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,03-3,87 (1H, m), 3,73 (2H, dd, J = 11,0, 5,9 Hz), 3,68 (2H, dd, J = 11,0, 6,3 Hz), 3,41-3,25 (1H, m), 3,24-2,92 (3H, m), 2,51-1,67 (15H, m), 1,22 (3H, s), 1,08 (3H, s), 0,98-0,85 (1H, m).

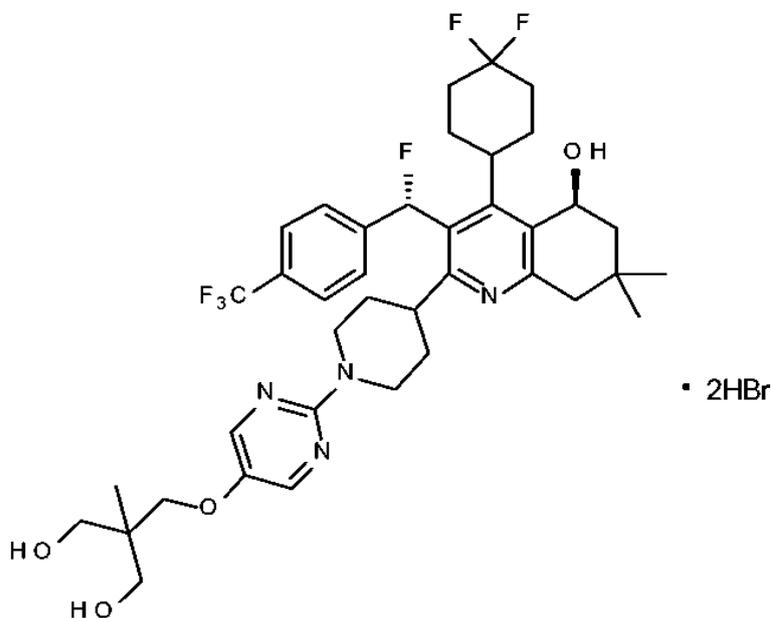
Espectro de masas (FAB+, m/z): 737 [(M+ 1)⁺].

Espectro de masas (FAB-, m/z): 79, 81 [Br⁻].

Anal. calculado para C₃₈H₄₈N₄O₄F₆Br₂: Br, 17,78; Encontrado: Br, 17,49.

(Ejemplo 3)

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



A una solución de 50,7 mg (0,0675 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 19, en 0,5 ml de metil etil cetona, se le añadieron gota a gota 15 μ l (0,13 mmol) de ácido bromhídrico al 47 % con agitación a 40 °C.

5 Después, la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se agitó durante 30 minutos. El sólido precipitado se obtuvo por filtración, se lavó con metil etil cetona y después se secó a presión reducida a 60 °C para proporcionar 57 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 93 %).

10 Espectro RMN ¹H (400 MHz, CD₃ O D) δ : 8,34 (2H, s), 7,86-7,81 (2H, m), 7,60-7,41 (3H, m), 5,34-5,26 (1H, m), 4,71-4,63 (1H, m), 4,43-4,32 (1H, m), 4,02-3,91 (1H, m), 3,93 (2H, s), 3,56 (2H, d, J = 10,9 Hz), 3,51 (2H, d, J = 10,9 Hz), 3,42-3,32 (1H, m), 3,20-2,96 (3H, m), 2,55-1,67 (14H, m), 1,22 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,97-0,84 (1H, m).

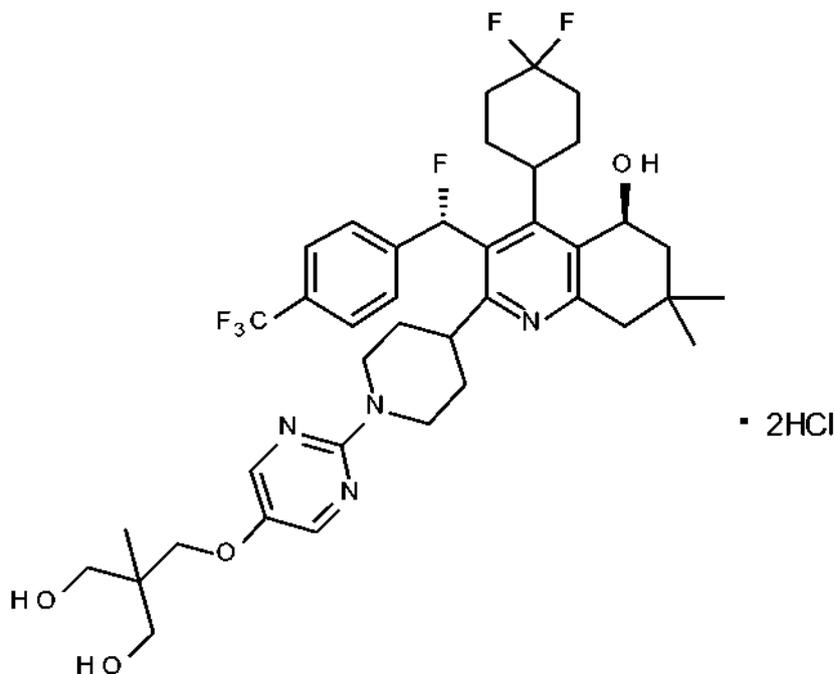
Espectro de masas (FAB+, m/z): 751 [(M+ 1)⁺].

Espectro de masas (FAB-, m/z): 79, 81 [Br⁻].

Anal. calculado para C₃₉H₅₀N₄O₄F₆Br₂: Br, 17,51; Encontrado: Br, 17,47.

15 (Ejemplo 4)

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



20 Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 3 excepto que se usaron 12 μ l (0,14 mmol) de ácido clorhídrico al 35 % en lugar de ácido bromhídrico al 47 % y que se usó una solución mezcla de 0,5 ml de acetato de etilo y 35 μ l de etanol en lugar de metil etil cetona, y a partir de 51,2 mg (0,0682 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 19, se obtuvieron 43 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 77 %).

25 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃ O D) δ : 8,33 (2H, s), 7,86-7,82 (2H, m), 7,59-7,40 (3H, m), 5,34-5,25 (1H, m), 4,72-4,64 (1H, m), 4,43-4,33 (1H, m), 4,02-3,91 (1H, m), 3,92 (2H, s), 3,56 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,51 (2H, d, J = 10,9 Hz), 3,40-3,32 (1H, m), 3,18-2,94 (3H, m), 2,50-1,68 (14H, m), 1,21 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,96-0,85 (1H, m).

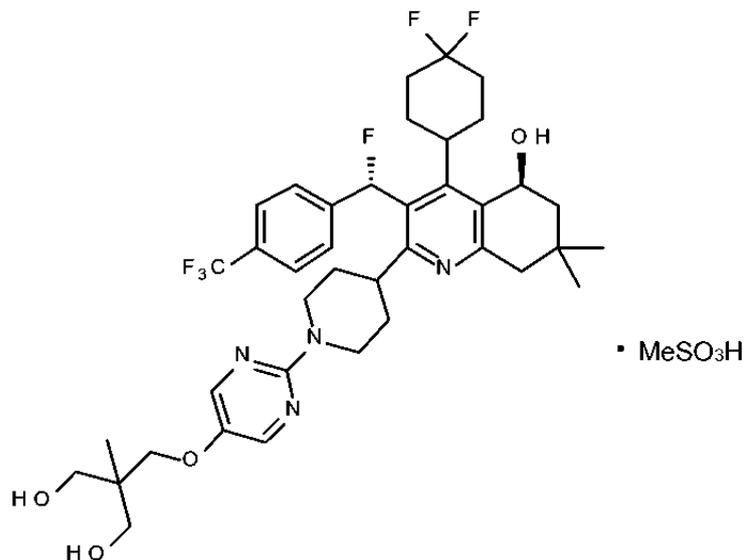
30 Espectro de masas (FAB+, m/z): 751 [(M+1)⁺].

Espectro de masas (FAB-, m/z): 35, 37 [Cl⁻].

Anal. calculado para C₃₉H₅₀N₄O₄F₆Cl₂: Cl, 8,61; Encontrado: Cl, 7,82.

(Ejemplo 5)

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

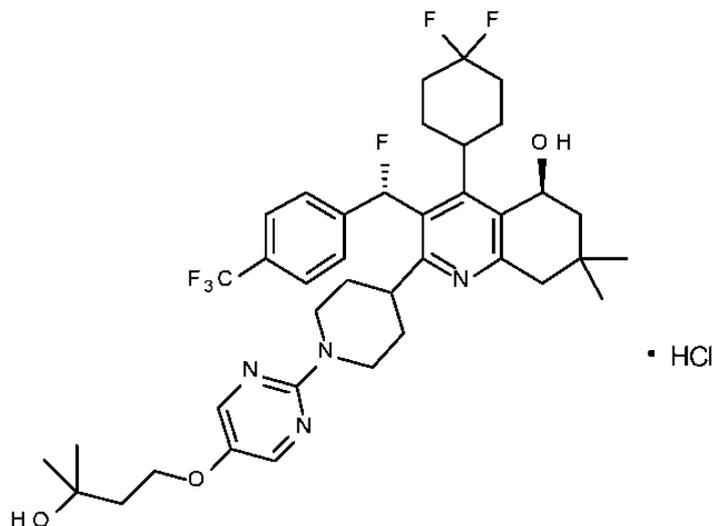


- 5 Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 3 excepto que se usaron 4,5 μ l (0,069 mmol) de ácido metanosulfónico en lugar de sal del ácido bromhídrico al 47 % y que se usaron 2,5 ml de *terc*-butil metil éter en lugar de metil etil cetona, y a partir de 51,8 mg (0,069 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 19, se obtuvieron
- 10 29 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 50 %).
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃ O D) δ : 8,22 (2H, s), 7,85-7,80 (2H, m), 7,57-7,39 (3H, m), 5,33-5,25 (1H, m), 4,77-4,69 (1H, m), 4,48-4,36 (1H, m), 3,99-3,89 (1H, m), 3,88 (2H, s), 3,56 (2H, d, J = 11,0 Hz), 3,51 (2H, d, J = 10,9 Hz), 3,28-3,22 (1H, m), 3,08-2,82 (3H, m), 2,68 (3H, s), 2,41-1,68 (14H, m), 1,21 (3H, s), 1,07 (3H, s), 0,99 (3H, s), 0,90-0,80 (1H, m).

- 15 Espectro de masas (FAB+, m/z): 751 [M⁺].
Espectro de masas (FAB-, m/z): 95 [ion metanosulfonato].

(Ejemplo 6)**(Ejemplo 6-1)**

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



A una solución de 48,6 mg (0,066 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro [4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-{1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 16, en 0,1 ml de acetona, se le añadieron 0,0058 ml (0,067 mmol) de ácido clorhídrico al 35 % a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió a la misma una pequeña cantidad de un cristal de siembra y la mezcla de reacción se agitó durante 50 minutos. El sólido precipitado se obtuvo por filtración, se lavó con 0,1 ml de acetona cinco veces y después se secó a presión reducida a 40 °C para proporcionar 26,4 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 52 %).

Espectro RMN ¹H (400 MHz, CD₃ O D) δ: 8,14 (2H, s), 7,84-7,79 (2H, m), 7,55-7,36 (3H, m), 5,31-5,23 (1H, m), 4,77-4,70 (1H, m), 4,47-4,38 (1H, m), 4,12 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,97-3,84 (1H, m), 3,27-3,12 (1H, m), 3,05-2,75 (3H, m), 2,40-1,68 (14H, m), 1,93 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,26 (6H, s), 1,20 (3H, s), 1,06 (3H, s), 0,86-0,72 (1H, m).

Espectro de masas (FAB+, m/z): 735 [(M+ 1)⁺].

Espectro de masas (FAB-, m/z): 35, 37 [Cl].

Anal. calculado para C₃₉H₄₉N₄O₃F₆Cl: Cl, 4,60; Encontrado: Cl, 4,27.

(Ejemplo 6-2)

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

A una solución de 270 mg (0,367 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-{1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 16, en 0,54 ml de acetona, se le añadieron 0,0322 ml (0,386 mmol) de ácido clorhídrico al 35 % a temperatura ambiente y la mezcla se agitó. Esta solución se dejó en reposo durante una noche a -20 °C. Después de la precipitación de un sólido, la solución de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se obtuvo por filtración, se lavó con un disolvente mezcla 1:1 de acetona y *tert*-butil metil éter y después se secó a presión reducida a 40 °C para proporcionar 179 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 63 %).

25 El espectro de RMN ¹H fue sustancialmente el mismo que el del compuesto obtenido en el Ejemplo 6-1.

Contenido de agua [Procedimiento Karl Fischer; AQ-7 fabricado por Hiranuma Sangyo Corp.]:

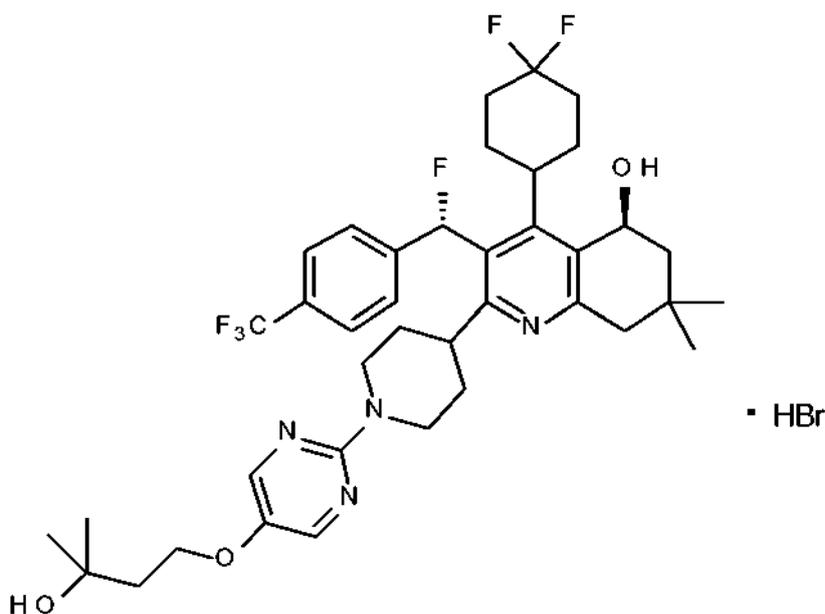
Encontrado: 2,8 % (Condición de medida: humedad: 30-34 % RH)

Cálculo de referencia (como C₃₉H₄₉N₄O₃F₆Cl·H₂O): 2,3 %.

(Ejemplo 7)

30 (Ejemplo 7-1)

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



A una solución de 50,0 mg (0,068 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-{1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se

35

preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 16, en 0,1 ml de acetona, se le añadieron 0,008 ml (0,069 mmol) de ácido bromhídrico al 47 % a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió a la misma una pequeña cantidad de un cristal de siembra y la mezcla de reacción se agitó durante 50 minutos. El sólido precipitado se obtuvo por filtración, se lavó con 0,1 ml de acetona cinco veces y después se secó a presión reducida a 40 °C para proporcionar 38,1 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 69 %).

Espectro RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,15 (2H, s), 7,85-7,78 (2H, m), 7,58-7,37 (3H, m), 5,33-5,21 (1H, m), 4,78-4,70 (1H, m), 4,49-4,38 (1H, m), 4,12 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,98-3,84 (1H, m), 3,27-3,15 (1H, m), 3,06-2,77 (3H, m), 2,42-1,67 (14H, m), 1,94 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,26 (6H, s), 1,20 (3H, s), 1,06 (3H, s), 0,89-0,75 (1H, m).

Espectro de masas (FAB+, m/z): 735 [(M+ 1)⁺].

Espectro de masas (FAB-, m/z): 79, 81 [Br⁻].

Anal. calculado para C₃₉H₄₉N₄O₃F₆Br: Br, 9,80; Encontrado: Br, 9,43.

(Ejemplo 7-2)

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

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 6-2 excepto que se usaron 0,0308 ml (0,271 mmol) de ácido bromhídrico al 47 % en lugar de ácido clorhídrico al 35 % y que se usaron 0,38 ml de acetona, y a partir de 190 mg (0,259 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-{1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 16, se obtuvieron 136 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 64 %).

El espectro de RMN ¹H fue sustancialmente el mismo que el del compuesto obtenido en el Ejemplo 7-1.

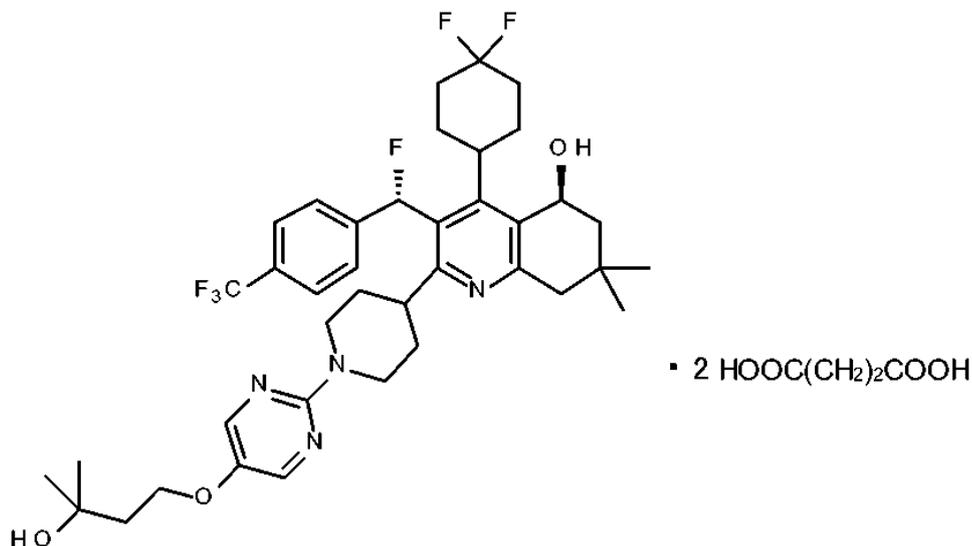
Contenido de agua [Procedimiento Karl Fischer; MKC-510 fabricado por Kyoto Electronics Manufacturing Co., Ltd.]:

Encontrado: 2,0 % (Condición de medida: humedad: 15-18 % RH)

Cálculo de referencia (como C₃₉H₄₉N₄O₃F₆BrH₂O): 2,2 %.

(Ejemplo 8)

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



A 40,8 mg (0,056 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-{1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 16 y 13,1 mg (0,11 mmol) de ácido succínico, se les añadieron 0,08 ml de acetona y 0,008 ml de agua ultrapura y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente para obtener una solución homogénea. Se añadió a la misma una pequeña cantidad de un cristal de siembra, después se añadieron 0,02 ml de acetona y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. El sólido precipitado se obtuvo por filtración, se lavó con 0,4 ml de acetona y después se secó a presión reducida a 40 °C para proporcionar 18,7 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 39 %).

Espectro RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,07 (2H, s), 7,77-7,70 (2H, m), 7,50-7,43 (2H, m), 7,28 (1H, d, J = 47,1 Hz), 5,20-5,12 (1H, m), 4,66-4,59 (1H, m), 4,34-4,27 (1H, m), 4,10 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,78-3,66 (1H, m), 2,93-2,53 (4H, m),

2,56 (8H, s), 2,34-1,56 (14H, m), 1,93 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,26 (6H, s), 1,13 (3H, s), 0,97 (3H, s), 0,64-0,53 (1H, m).

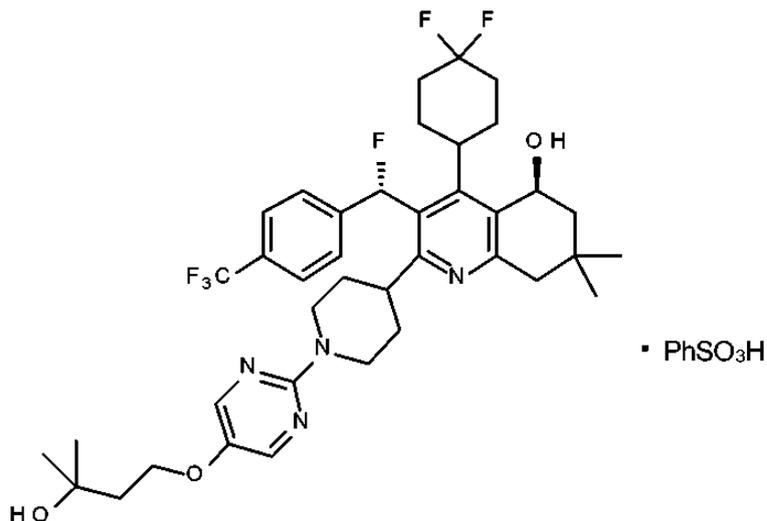
Espectro de masas (FAB+, m/z): 735 [(M+ 1)⁺].

Espectro de masas (FAB-, m/z): 117 [ion succinato].

(Ejemplo 9)

5 (Ejemplo 9-1)

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



10 A una solución de 30,0 mg (0,0408 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-{1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 16, en 0,4 ml de *tert*-butil metil éter, se le añadieron gota a gota 0,013 ml (0,041 mmol) de una solución acuosa 3,16 M de ácido bencenosulfónico con agitación a 40 °C. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. El sólido precipitado se obtuvo por filtración, se lavó con *tert*-butil metil éter and después se secó a presión reducida a 60 °C para proporcionar 29,8 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 82 %).

15 Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,14 (2H, s), 7,84-7,78 (4H, m), 7,56-7,38 (6H, m), 5,31-5,23 (1H, m), 4,77-4,69 (1H, m), 4,48-4,37 (1H, m), 4,12 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,97-3,84 (1H, m), 3,25-3,16 (1H, m), 3,04-2,77 (3H, m), 2,39-1,69 (14H, m), 1,93 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,26 (6H, s), 1,19 (3H, s), 1,05 (3H, s), 0,86-0,76 (1H, m).

20 Espectro de masas (FAB+, m/z): 735 [(M+ 1)⁺].

Espectro de masas (FAB-, m/z): 157 [ion bencenosulfonato].

(Ejemplo 9-2)

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

25 Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 9-1, y a partir de 140 mg (0,191 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-{1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 16, se obtuvieron 137 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 81 %).

30 El compuesto obtenido en el Ejemplo 9-2 exhibió sustancialmente el mismo espectro de RMN ¹H y el patrón de difracción de rayos X en polvo que los del compuesto obtenido en el Ejemplo 9-1.

El contenido de agua del compuesto obtenido en el Ejemplo 9-2 [Procedimiento Karl Fischer; AQ-7 fabricado por Hiranuma Sangyo Corp.]:

Encontrado: 2,2 % (Condición de medida: humedad: 30-34 % RH)

Calculado (C₄₅H₅₄N₄O₆SF₆·H₂O): 2,0 %.

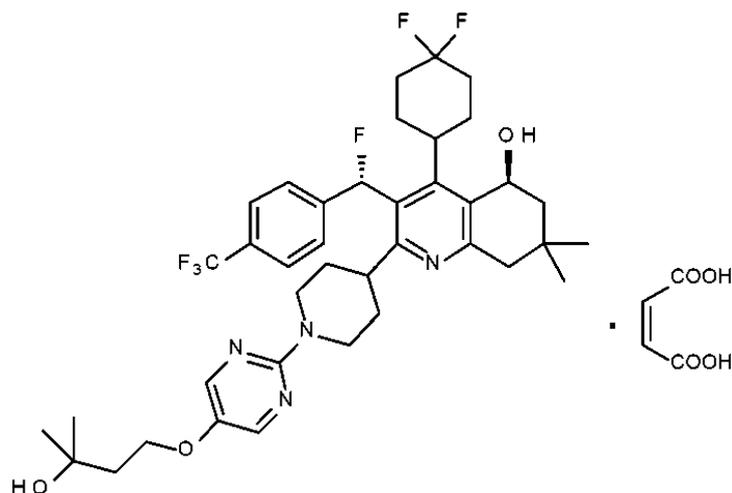
35 Compuesto obtenido en el Ejemplo 9-1: Anal. calculado para C₄₅H₅₄N₄O₆SF₆H₂O: C, 59,32; H, 6,20; N, 6,15
Encontrado: C, 59,02; H, 6,21; N, 5,94.

A partir de los datos analíticos descritos anteriormente, se demostró que ambas sales de los compuestos obtenidos en los Ejemplos 9-1 y 9-2 eran monohidratos en la misma forma cristalina, es decir,

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

5 (Ejemplo 10)

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



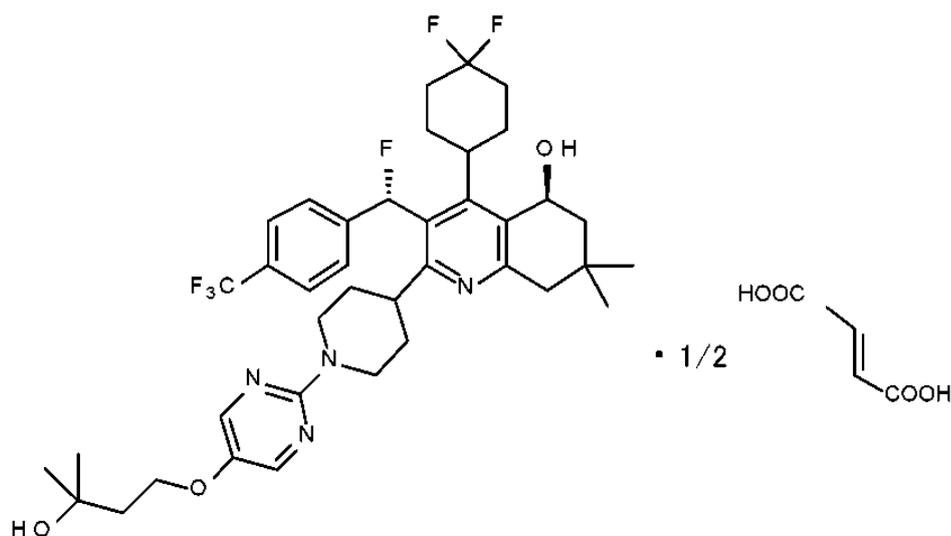
10 A una solución de 6,4 mg (0,055 mmol) de ácido maleico en 0,2 ml de acetato de etilo, se le añadió en agitación una solución de 40,7 mg (0,055 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-{1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 16, en 0,2 ml de acetato de etilo a 60 °C. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y se agitó durante 30 minutos. El sólido precipitado se obtuvo por filtración, se lavó con 0,04 ml de acetato de etilo tres veces y después se secó a presión reducida a 40 °C para proporcionar 35,3 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 75 %).

15 Espectro RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,08 (2H, s), 7,78-7,72 (2H, m), 7,51-7,45 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 47,1 Hz), 6,29 (2H, s), 5,22-5,15 (1H, m), 4,70-4,61 (1H, m), 4,39-4,29 (1H, m), 4,10 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,82-3,70 (1H, m), 3,01-2,61 (4H, m), 2,36-1,59 (14H, m), 1,93 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,26 (6H, s), 1,15 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,70-0,59 (1H, m).

20 Espectro de masas (FAB+, m/z): 735 [(M+ 1)⁺].
Espectro de masas (FAB-, m/z): 115 [ion maleato].

(Ejemplo 11)

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



A 40,0 mg (0,054 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-{1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 16, y 3,3 mg (0,028 mmol) de ácido fumárico, y se le añadieron 0,08 ml de acetona y 0,008 ml de agua ultrapura y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente para obtener una solución homogénea. Posteriormente, se añadió a la misma una pequeña cantidad de un cristal de siembra y después la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos en enfriamiento con hielo. El sólido precipitado se obtuvo por filtración, se lavó con 0,04 ml de acetona y después se secó a presión reducida a 40 °C para proporcionar 35,6 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 77 %).

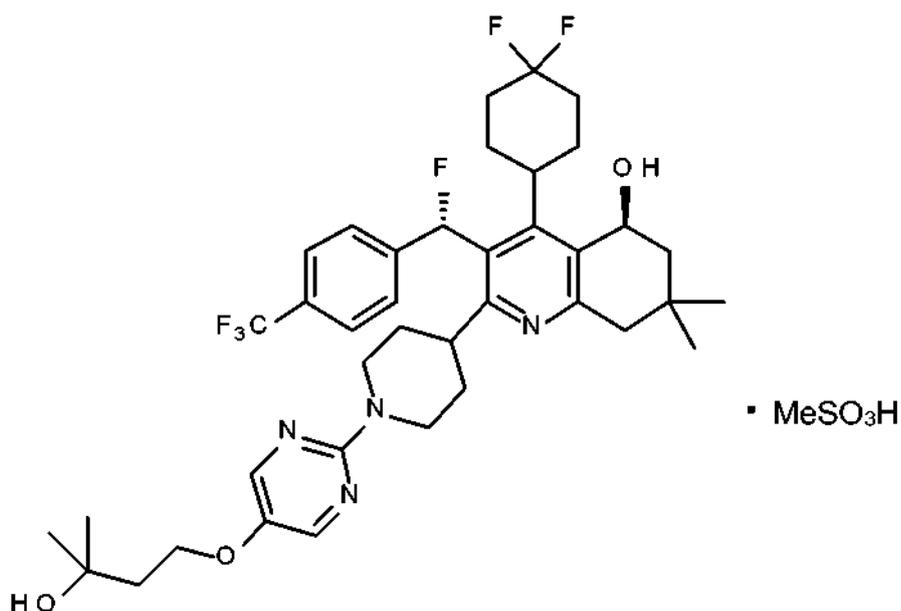
Espectro RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,07 (2H, s), 7,77-7,71 (2H, m), 7,50-7,43 (2H, m), 7,28 (1H, d, J = 47,3 Hz), 6,75 (1H, s), 5,21-5,10 (1H, m), 4,68-4,57 (1H, m), 4,37-4,26 (1H, m), 4,10 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,79-3,66 (1H, m), 2,94-2,55 (4H, m), 2,33-1,56 (14H, m), 1,93 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,26 (6H, s), 1,13 (3H, s), 0,97 (3H, s), 0,65-0,54 (1H, m).

Espectro de masas (FAB+, m/z): 735 [(M+ 1)⁺].

Espectro de masas (FAB-, m/z): 115 [ion fumarato].

(Ejemplo 12)

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



A 40,7 mg (0,055 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-{1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 16, se le añadieron 0,28 ml de acetato de isopropilo y 0,008 ml de

agua ultrapura y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente para obtener una solución homogénea. Después, se añadieron a la misma 0,004 ml (0,062 mmol) de ácido metanosulfónico y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 90 minutos. El sólido precipitado se obtuvo por filtración, se lavó con 0,04 ml de acetato de isopropilo tres veces y después se secó a presión reducida a 40 °C para proporcionar 38,7 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 85 %).

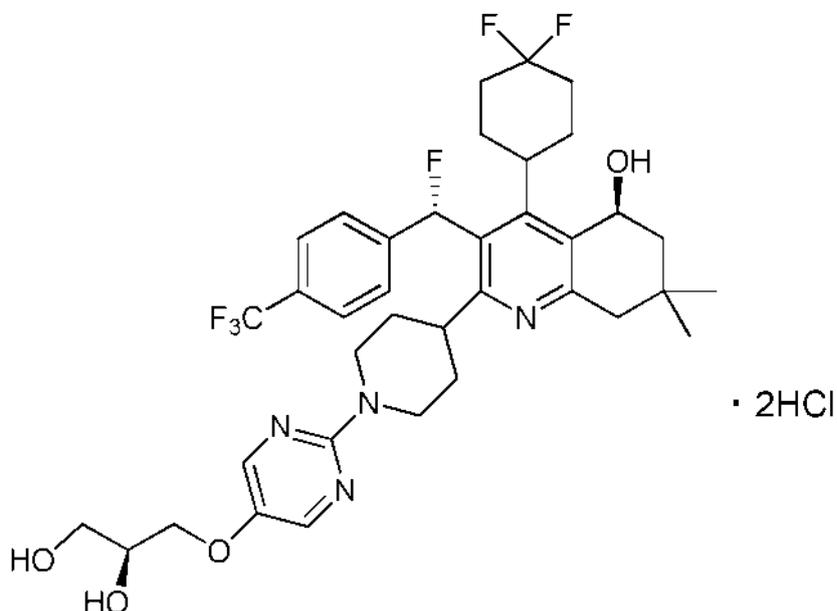
Espectro RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,15 (2H, s), 7,85-7,79 (2H, m), 7,57-7,37 (3H, m), 5,31-5,23 (1H, m), 4,77-4,70 (1H, m), 4,48-4,38 (1H, m), 4,12 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,97-3,84 (1H, m), 3,27-3,15 (1H, m), 3,05-2,76 (3H, m), 2,68 (3H, s), 2,40-1,68 (14H, m), 1,94 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,26 (6H, s), 1,20 (3H, s), 1,06 (3H, s), 0,87-0,75 (1H, m).

Espectro de masas (FAB+, m/z): 735 [(M+ 1)⁺].

Espectro de masas (FAB-, m/z): 95 [ion metanosulfonato].

(Ejemplo 13)

Diclorhidrato de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-2-[1-(5-((2S)-2,3-dihidroxiopropil)oxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-7,7-dimetil-5,6,7, 8-tetrahidroquinolin-5-ol



A una solución de 36,2 mg (50,1 μmol) of (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-2-[1-(5-((2S)-2,3-dihidroxiopropil)oxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-7,7-dimetil-5,6,7, 8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 25, en 0,36 ml de acetona, se le añadieron gota a gota 9,2 μl (110 μmol) de ácido clorhídrico al 35 % con agitación a 45 °C, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después, se continuó agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos, y el sólido precipitado se obtuvo por filtración, se lavó con acetona y después se secó a presión reducida a 40 °C para proporcionar 26,3 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 66 %).

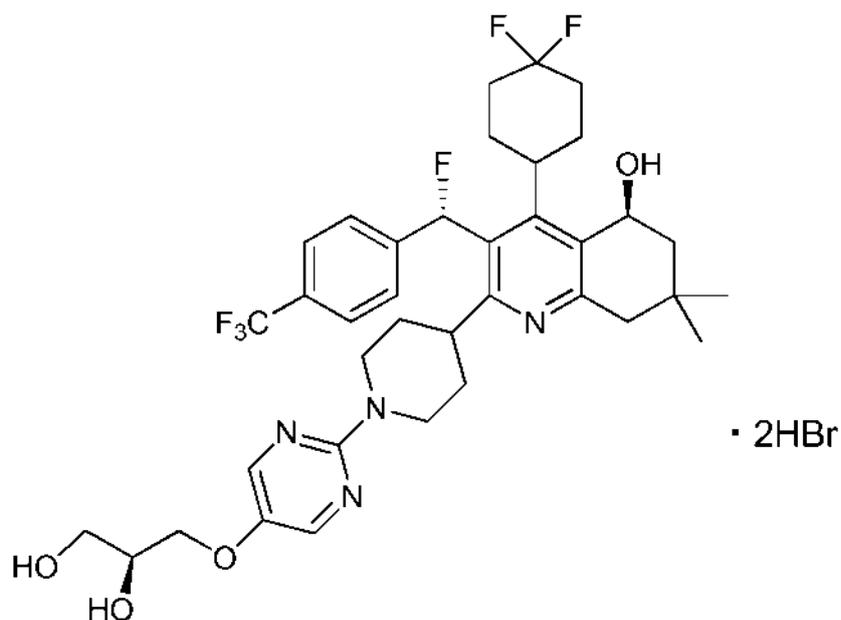
Espectro RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,29 (2H, s), 7,86-7,80 (2H, m), 7,61-7,37 (3H, m), 5,32-5,25 (1H, m), 4,75-4,67 (1H, m), 4,46-4,37 (1H, m), 4,12 (1H, dd, J = 10, 4 Hz), 4,02 (1H, dd, J = 10, 6 Hz), 3,97-3,91 (2H, m), 3,63 (2H, d, J = 6 Hz), 3,36-3,32 (1H, m), 3,12-2,88 (3H, m), 2,43-1,68 (14H, m), 1,21 (3H, s), 1,08 (3H, s), 0,95-0,82 (1H, m).

Espectro de masas (FAB+, m/z): 723 [(M+1)⁺].

Anal. calculado para C₃₇H₄₆N₄O₄F₆Cl₂: Cl, 8,91; Encontrado: Cl, 8,67.

(Ejemplo 14)

Dibromhidrato de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-2-[1-(5-((2S)-2,3-dihidroxiopropil)oxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-7,7-dimetil-5,6,7, 8-tetrahidroquinolin-5-ol



Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 13 excepto que se usaron 13,0 μ l (114 μ mol) de ácido bromhídrico al 47 % en lugar de ácido clorhídrico al 35 % y que se usaron 0,37 ml de un disolvente mezcla 1:1 de acetona y *terc*-butil metil éter en lugar de acetona, y a partir de 37,0 mg (51,2 μ mol) de (5*S*)-4-(4,4-difluorociclohexil)-2-[1-(5-[[*(2S)*]-2,3-dihidroxiopropil]oxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-3-[(*S*)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-dimetil-5,6,7, 8-tetrahydroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 25, se obtuvieron 34,1 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 75 %).

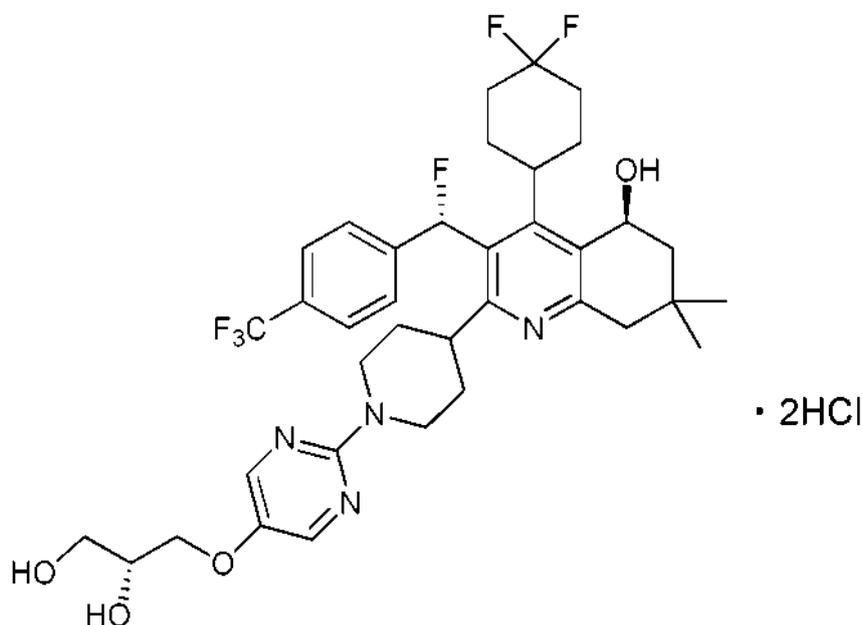
Espectro RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,29 (2H, s), 7,87-7,79 (2H, m), 7,61-7,39 (3H, m), 5,35-5,24 (1H, m), 4,77-4,66 (1H, m), 4,48-4,35 (1H, m), 4,12 (1H, dd, $J = 10, 4$ Hz), 4,02 (1H, dd, $J = 10, 6$ Hz), 3,98-3,91 (2H, m), 3,63 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3,37-3,32 (1H, m), 3,14-2,88 (3H, m), 2,42-1,69 (14H, m), 1,21 (3H, s), 1,08 (3H, s), 0,95-0,83 (1H, m).

Espectro de masas (FAB+, m/z): 723 $[(M+1)^+]$.

Anal. calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_6\text{Br}_2$: Br, 18,07; Encontrado: Br, 17,95.

15 (Ejemplo 15)

Diclorhidrato de (5*S*)-4-(4,4-difluorociclohexil)-2-[1-(5-[[*(2R)*]-2,3-dihidroxiopropil]oxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-3-[(*S*)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-dimetil-5,6,7, 8-tetrahydroquinolin-5-ol



Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 13 excepto que se usaron 10,8 μ l (130 μ mol) de ácido clorhídrico al 35 % y que se usó un disolvente mezcla de 0,43 ml de acetona y 0,43 ml de *tert*-butil metil éter en lugar de acetona, y a partir de 43,3 mg (59,9 μ mol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-2-[1-(5-[[*(2R)*]-2,3-dihidroxiopropil]oxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-3-*-(S)*-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-dimetil-5,6,7, 8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 27, se obtuvieron 24,0 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 50 %).

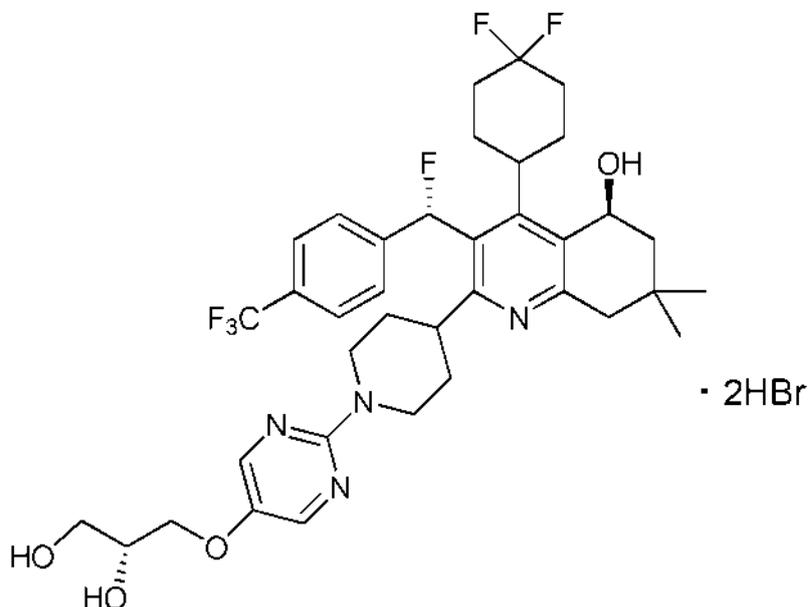
Espectro RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,30 (2H, s), 7,86-7,81 (2H, m), 7,60-7,39 (3H, m), 5,34-5,25 (1H, m), 4,75-4,66 (1H, m), 4,46-4,35 (1H, m), 4,12 (1H, dd, $J = 10, 4$ Hz), 4,02 (1H, dd, $J = 10, 6$ Hz), 3,98-3,91 (2H, m), 3,64 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3,33-3,31 (1H, m), 3,15-2,89 (3H, m), 2,43-1,69 (14H, m), 1,21 (3H, s), 1,08 (3H, s), 0,95-0,83 (1H, m).

Espectro de masas (FAB+, m/z): 723 $[(M+1)^+]$.

Anal. calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_6\text{Cl}_2$: Cl, 8,91; Encontrado: Cl, 8,48.

(Ejemplo 16)

Dibromhidrato de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-2-[1-(5-[[*(2R)*]-2,3-dihidroxiopropil]oxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-3-*-(S)*-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol



Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 13 excepto que se usaron 17,3 μ l (152 μ mol) de ácido bromhídrico al 47 % en lugar de ácido clorhídrico al 35 % y que se usaron 0,50 ml de un disolvente mezcla 1:1 de acetona y *tert*-butil metil éter en lugar de acetona, y a partir de 49,5 mg (68,5 μ mol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-2-[1-(5-[[*(2R)*]-2,3-dihidroxiopropil]oxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-3-*-(S)*-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 27, se obtuvieron 36,6 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 60 %).

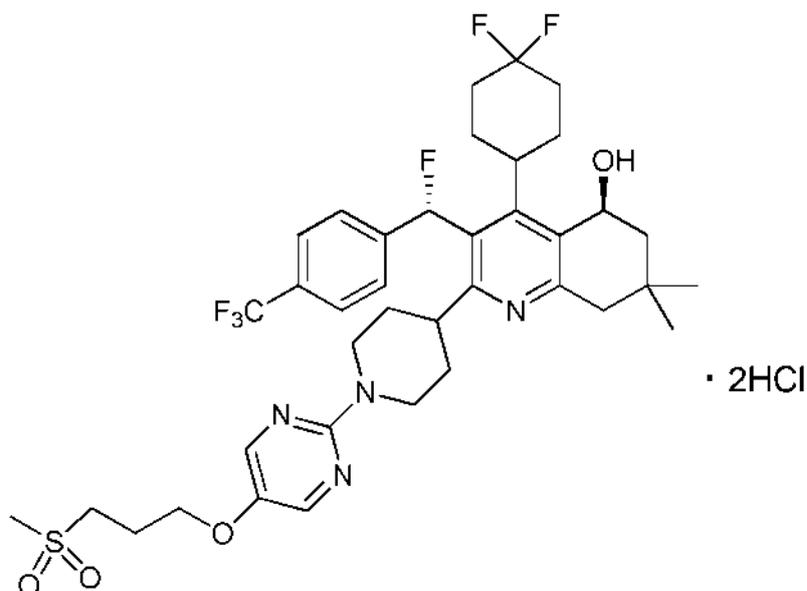
Espectro RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,30 (2H, s), 7,87-7,79 (2H, m), 7,62-7,40 (3H, m), 5,34-5,22 (1H, m), 4,76-4,65 (1H, m), 4,48-4,35 (1H, m), 4,12 (1H, dd, $J = 10, 4$ Hz), 4,02 (1H, dd, $J = 10, 6$ Hz), 3,98-3,91 (2H, m), 3,64 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3,37-3,31 (1H, m), 3,15-2,88 (3H, m), 2,44-1,68 (14H, m), 1,21 (3H, s), 1,08 (3H, s), 0,95-0,84 (1H, m).

Espectro de masas (FAB+, m/z): 723 $[(M+1)^+]$.

Anal. calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_6\text{Br}_2$: Br, 18,07; Encontrado: Br, 17,92.

(Ejemplo 17)

Diclorhidrato de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-*-(S)*-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-dimetil-2-(1-[5-[3-(metilsulfonil)propoxi]pirimidin-2-il]piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol



Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 13 excepto que se usaron 9,6 μ l (115 μ mol) de ácido clorhídrico al 35 % y usando 0,40 ml de acetona, y a partir de 40,1 mg (52,2 μ mol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-7,7-dimetil-2-(1-{5-[3-(metilsulfonil)propoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 28, se obtuvieron 28,6 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 65 %).

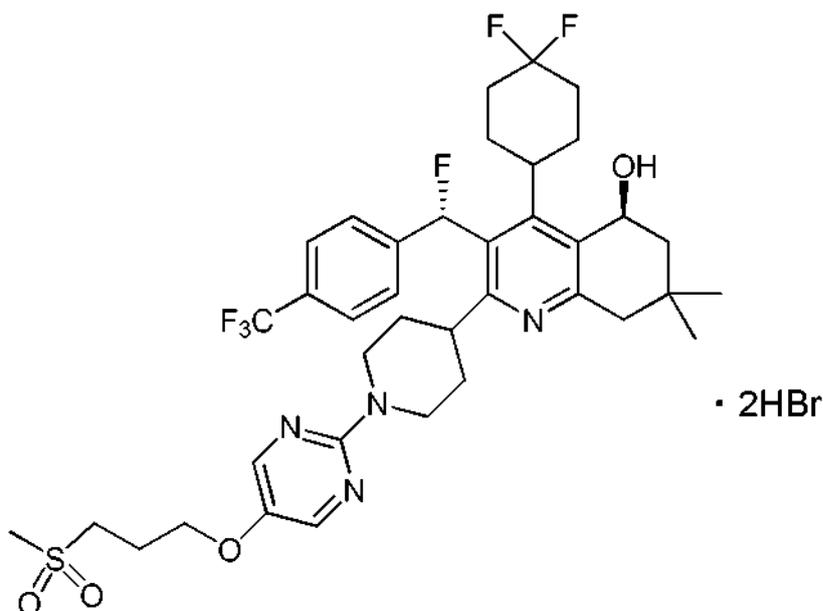
Espectro RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,26 (2H, s), 7,86-7,80 (2H, m), 7,59-7,40 (3H, m), 5,34-5,25 (1H, m), 4,77-4,68 (1H, m), 4,48-4,38 (1H, m), 4,17 (2H, t, J = 6 Hz), 4,01-3,88 (1H, m), 3,36-3,30 (3H, m), 3,12-2,88 (3H, m), 3,01 (3H, s), 2,40-1,68 (16H, m), 1,21 (3H, s), 1,08 (3H, s), 0,93-0,81 (1H, m).

Espectro de masas (FAB+, m/z): 769 [(M+1) $^+$].

Anal. calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_6\text{SCl}_2$: Cl, 8,42; Encontrado: Cl, 8,30.

(Ejemplo 18)

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



Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 13 excepto que se usaron 13,2 μ l (116 μ mol) de ácido bromhídrico al 47 % en lugar de ácido clorhídrico al 35 % y que se usaron 0,40 ml de acetona, y a partir de 40,0 mg (52,0 μ mol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-7,7-dimetil-2-(1-{5-[3-(metilsulfonil)propoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 28, se obtuvieron 27,2 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento:

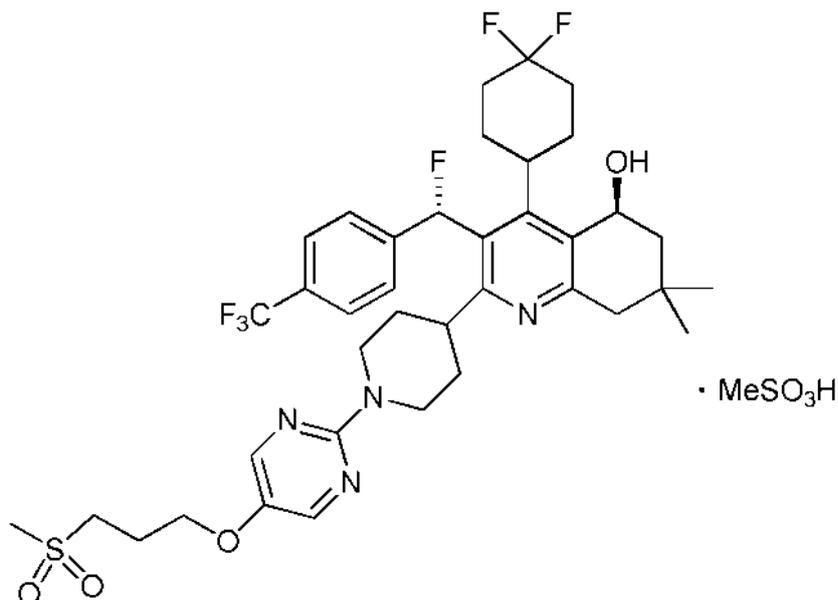
56 %).

Espectro RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,27 (2H, s), 7,86-7,81 (2H, m), 7,59-7,40 (3H, m), 5,33-5,26 (1H, m), 4,76-4,68 (1H, m), 4,46-4,38 (1H, m), 4,17 (2H, t, $J = 6$ Hz), 4,01-3,89 (1H, m), 3,37-3,31 (3H, m), 3,14-2,89 (3H, m), 3,01 (3H, s), 2,41-1,62 (16H, m), 1,21 (3H, s), 1,08 (3H, s), 0,93-0,84 (1H, m).

- 5 Espectro de masas (FAB+, m/z): 769 $[(M+1)^+]$.
Anal. calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_6\text{SBr}_2$: Br, 17,17; Encontrado: Br, 17,45.

(Ejemplo 19)

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



10

Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 13 excepto que se usaron 3,8 μl (57 μmol) de ácido metanosulfónico en lugar de ácido clorhídrico al 35 % y que se usaron 1,5 ml de acetato de isopropilo en lugar de acetona, y a partir de 40,0 mg (52,0 μmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-7,7-dimetil-2-(1-{5-[3-(metilsulfonil)propoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 28, se obtuvieron 35,3 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 78 %).

15

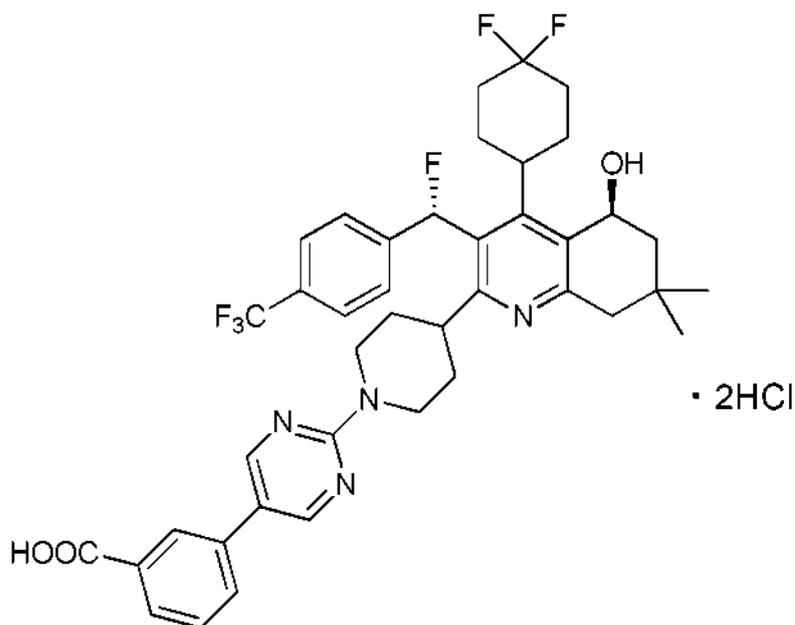
Espectro RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,20-8,11 (2H, m), 7,86-7,77 (2H, m), 7,59-7,36 (3H, m), 5,31-5,23 (1H, m), 4,81-4,71 (1H, m), 4,52-4,40 (1H, m), 4,12 (2H, t, $J = 6$ Hz), 3,98-3,85 (1H, m), 3,38-3,31 (2H, m), 3,25-3,14 (1H, m), 3,05-2,93 (1H, m), 3,00 (3H, s), 2,89-2,75 (2H, m), 2,69 (3H, s), 2,41-1,67 (16H, m), 1,20 (3H, s), 1,06 (3H, s), 0,85-0,73 (1H, m).

20

Espectro de masas (FAB+, m/z): 769 $[(M+1)^+]$.

(Ejemplo 20)

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



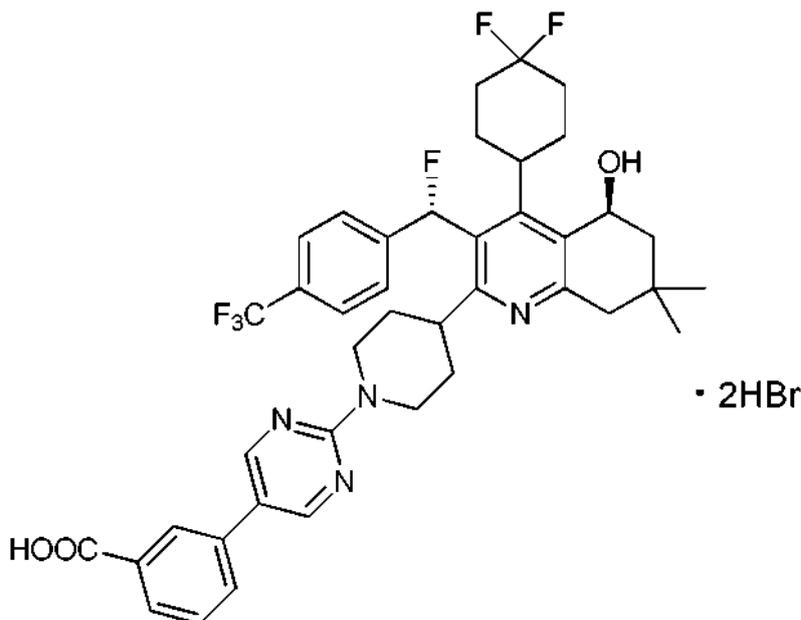
Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 13 excepto que se usaron 7,4 μl (89 μmol) de ácido clorhídrico al 35 % y que se usaron 0,30 ml de acetona, y a partir de 30,5 mg (40,5 μmol) de (5S)-2-{1-[5-(3-carboxifenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 30, se obtuvieron 28,0 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 84 %).

Espectro RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,75 (2H, s), 8,25-8,22 (1H, m), 8,06-8,03 (1H, m), 7,88-7,82 (3H, m), 7,63-7,42 (4H, m), 5,33-5,26 (1H, m), 4,96-4,87 (1H, m), 4,68-4,57 (1H, m), 4,02-3,90 (1H, m), 3,41-3,32 (1H, m), 3,12-2,86 (3H, m), 2,46-1,70 (14H, m), 1,21 (3H, s), 1,08 (3H, s), 0,97-0,87 (1H, m).

Espectro de masas (FAB+, m/z): 753 [(M+1) $^+$].
Anal. calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_6\text{Cl}_2$: Cl, 8,59; Encontrado: Cl, 8,14.

(Ejemplo 21)

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



Se realizaron reacciones similares a las del Ejemplo 13 excepto que se usaron 15,2 μl (134 μmol) de ácido bromhídrico al 47 % en lugar de ácido clorhídrico al 35 % y que se usaron 0,45 ml de acetona, y a partir de 45,7 mg (60,7 μmol) de (5S)-2-{1-[5-(3-carboxifenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil

}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-ol, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 30, se obtuvieron 27,2 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (rendimiento: 49 %).

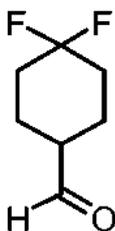
5 Espectro RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,76 (2H, s), 8,25-8,22 (1H, m), 8,07-8,03 (1H, m), 7,88-7,82 (3H, m), 7,63-7,41 (4H, m), 5,35-5,27 (1H, m), 4,96-4,88 (1H, m), 4,67-4,55 (1H, m), 4,04-3,89 (1H, m), 3,44-3,35 (1H, m), 3,15-2,88 (3H, m), 2,47-1,68 (14H, m), 1,21 (3H, s), 1,08 (3H, s), 0,97-0,87 (1H, m).

Espectro de masas (FAB+, m/z): 753 $[(\text{M}+1)^+]$.

Anal. calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_6\text{Br}_2$: Br, 17,47; Encontrado: Br, 17,43.

(Ejemplo de Referencia 1)

10 4,4-difluorociclohexanocarbaldehído



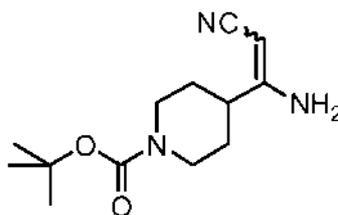
15 A una solución de 173 g (0,900 mol) de éster etílico del ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico en 1,0 l tolueno, se le añadieron gota a gota 945 ml (0,945 mol) de una solución de hidruro de diisobutil aluminio-tolueno 1 M a -55°C o temperaturas inferiores y después, la solución de reacción se agitó a -65°C durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a -40°C o temperaturas inferiores a la solución de reacción y después se añadió 1,0 l de ácido clorhídrico 4 N a 0°C o temperaturas inferiores. La fase orgánica se separó y después la capa acuosa se extrajo con tolueno, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico en orden y se secaron con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por

20 destilación a presión reducida y el residuo oleoso obtenido se sometió a destilación a presión reducida ($55-57^\circ\text{C}/6\text{ mmHg}$) para proporcionar 75,3 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento: 57 %).

Espectro RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 9,68 (1H, d, $J = 1\text{ Hz}$), 2,42-2,28 (1H, m), 2,16-1,70 (8H, m).

(Ejemplo de Referencia 2)

25 Éster *tert*-butílico del ácido 4-(1-amino-2-cianoetenil)piperidin-1-carboxílico



30 Se añadieron 47,7 ml (85,9 mmol) de una solución 1,8 M de diisopropilamida-*n*-heptano de litio/tetrahidrofurano/etilbenceno se añadió a 50 ml de tetrahidrofurano y se añadieron gota a gota 4,14 ml (79,3 mmol) de acetonitrilo en enfriamiento con un baño de hielo seco-acetona y la solución de reacción se agitó durante 3,0 horas. En las mismas condiciones, se añadió además gota a gota una solución de 13,9 g (66,1 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido 4-cianopiperidin-1-carboxílico en 30 ml de tetrahidrofurano y después la solución de reacción se agitó durante 24 horas mientras que la temperatura de la solución de reacción se elevó a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua enfriada con hielo a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se

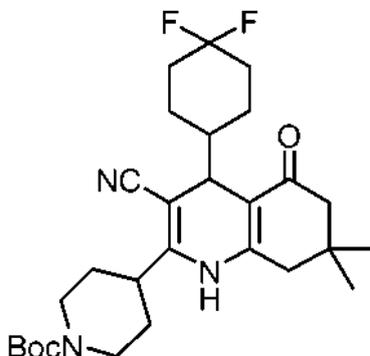
35 secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida y el residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [*n*-hexano/acetato de etilo = 90/10-50/50 (V/V)], y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 10,7 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento: 64 %).

40 Espectro RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,65 (2H, s a), 4,34-4,15 (2H, m), 3,87 (1H, s), 2,77-2,59 (2H, m), 2,16 (1H, tt, $J = 12, 4\text{ Hz}$), 1,84-1,73 (2H, m), 1,53-1,40 (2H, m), 1,46 (9H, s).

Espectro de masas (EI, m/z): 251 $[\text{M}^+]$.

(Ejemplo de Referencia 3)

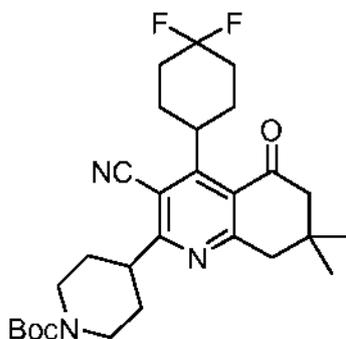
2-[(1-*tert*-Butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-3-ciano-4-(4,4-difluorociclohexil)-7,7-dimetil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina



- 5 A una solución de 14,6 g (57,9 mmol) de 4,4-difluorociclohexanocarbaldehído, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 1, en 174 ml de tolueno, se le añadieron 12,8 g (69,7 mmol) de éster *tert*-butilico del ácido 4-(1-amino-2-cianovinil)-piperidin-1-carboxílico, que se prepararon por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 2. Después de agitar con calentamiento a 100 °C durante 10 minutos, se añadieron a la misma 9,74 g (69,5 mmol) de dimedona y la solución de reacción se agitó en condiciones de calentamiento a reflujo durante 5 horas. Además, se añadieron a la misma 2,43 g (17,3 mmol) de dimedona y la solución de reacción se agitó en condiciones de calentamiento a reflujo durante 10 horas. Después de la finalización de la reacción, el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 17,9 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 60 %). Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6,27 (1H, s), 4,36-4,13 (2H, m), 3,70 (1H, d, J = 2 Hz), 3,03 (1H, tt, J = 12, 3 Hz), 2,91-2,73 (2H, m), 2,40-2,19 (5H, m), 2,17-1,98 (2H, m), 1,84-1,40 (9H, m), 1,48 (9H, s), 1,35-1,20 (1H, m), 1,10 (3H, s), 1,09 (3H, s). Espectro de masas (CI, m/z): 504 [(M+1)⁺].

(Ejemplo de Referencia 4)

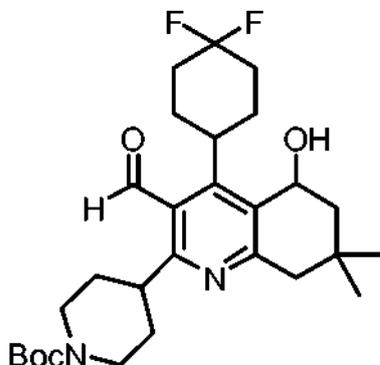
2-[(1-*tert*-Butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-3-ciano-4-(4,4-difluorociclohexil)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolina



- 20 A una solución de 26,9 g (53,4 mmol) de 2-[(1-*tert*-butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-3-ciano-4-(4,4-difluorociclohexil)-7,7-dimetil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 3 en 150 ml de diclorometano, se le añadieron 18,2 g (80,0 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se filtró a través de Celite (nombre comercial) y el filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica obtenida se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico en orden y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió metanol al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 20,7 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 87 %).
- 25 Espectro RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 4,38-4,15 (2H, m), 4,13-3,97 (1H, m), 3,38 (1H, tt, J = 11,4 Hz), 3,06 (2H, s), 2,97-2,80 (2H, m), 2,69-2,52 (2H, m), 2,61 (2H, s), 2,33-2,17 (2H, m), 2,01-1,72 (8H, m), 1,48 (9H, s), 1,11 (6H, s). Espectro de masas (EI, m/z): 501 [M⁺].
- 30

(Ejemplo de Referencia 5)

2-[(1-*tert*-Butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-formil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol



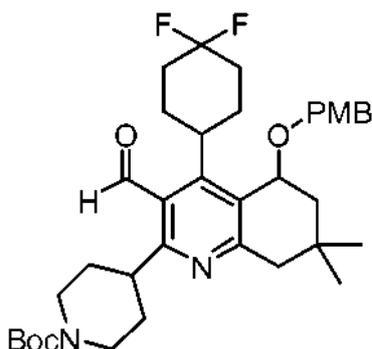
5 A una solución de 20,1 g (40,0 mmol) de 2-[(1-*tert*-butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-3-ciano-4-(4,4-difluorociclohexil)-7,7-dimetil-5-oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 4, en 300 ml de tolueno, se le añadieron gota a gota 100 ml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

Espectro RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10,81 (1H, s), 5,09 (1H, c, J = 6 Hz), 4,32-4,09 (2H, m), 3,53-3,37 (1H, m), 3,11 (1H, tt, J = 11,4 Hz), 2,97-2,56 (2H, m), 2,88 (1H, d, J = 17 Hz), 2,65 (1H, d, J = 17 Hz), 2,31-1,50 (15H, m), 1,47 (9H, s), 1,15 (3H, s), 1,00 (3H, s).

20 Espectro de masas (CI, m/z): 507 [(M+1)⁺].

(Ejemplo de Referencia 6)

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



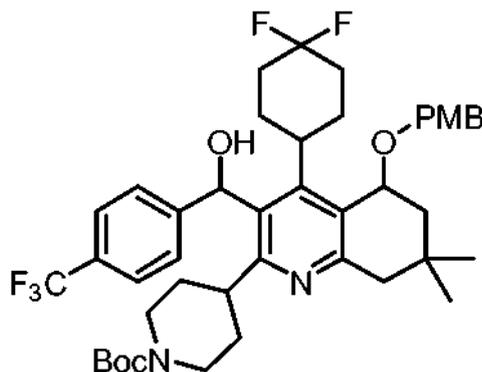
25 A una solución de 0,846 g (19,4 mmol) de hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral) en 19 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadió una solución de 9,63 g (19,0 mmol) de 2-[(1-*tert*-butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-formil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,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

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10,76 (1H, s), 7,23 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,86 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4,80 (1H, dd, $J = 9, 5$ Hz), 4,77 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4,36 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4,29-4,08 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,14-2,67 (3H, m), 3,08 (1H, tt, $J = 11, 3$ Hz), 2,92 (1H, d, $J = 17$ Hz), 2,67 (1H, d, $J = 17$ Hz), 2,26-1,50 (14H, m), 1,47 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,04 (3H, s).

5 Espectro de masas (CI, m/z): 627 $[(M+1)^+]$.

(Ejemplo de Referencia 7)

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



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

[Diastereómero 1]

25 Valor Rf: 0,29 [n-hexano/acetato de etilo = 7/3 (V/V)]. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,57 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,25 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,87 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,43 (1H, s), 4,83 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4,81 (1H, t, $J = 5$ Hz), 4,38 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4,25-4,02 (1H, m), 3,83-3,75 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,24-2,42 (3H, m), 2,86 (1H, d, $J = 17$ Hz), 2,65 (1H, d, $J = 17$ Hz), 2,29-1,52 (15H, m), 1,41 (9H, s), 1,20 (3H, s), 1,09 (3H, s), 0,50-0,40 (1H, m). Espectro de masas (CI, m/z): 773 $[(M+1)^+]$.

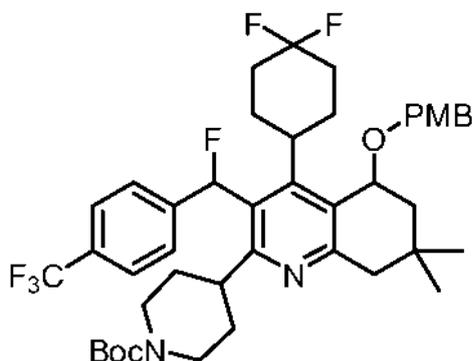
30 [Diastereómero 2]

35 Valor Fr: 0,21 [n-hexano/acetato de etilo = 7/3 (V/V)]. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,56 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,39 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,26 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 9$ Hz), 6,43 (1H, s), 4,83 (1H, t, $J = 5$ Hz), 4,81 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4,39 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4,27-4,02 (1H, m), 3,84-3,70 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,23-2,47 (3H, m), 2,86 (1H, d, $J = 17$ Hz), 2,65 (1H, d, $J = 17$ Hz), 2,32-2,06 (4H, m), 2,03-1,50 (11H, m), 1,41 (9H, s), 1,21 (3H, s), 1,04 (3H, s), 0,47-0,37 (1H, m).

Espectro de masas (CI, m/z): 773 $[(M+1)^+]$.

(Ejemplo de Referencia 8)

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

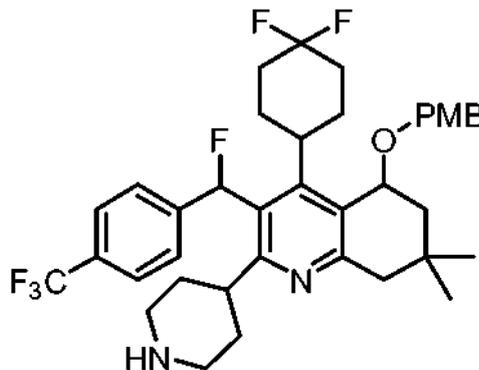


A una solución de 3,09 g (4,00 mmol) de 2-[(1-*tert*-butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-[hidroxi[4-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (Diastereómero 2), que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia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

Espectro RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,60 (2H, d, J = 8 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9 Hz), 7,12 (1H, d, J = 49 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9 Hz), 4,83 (1H, t, J = 5 Hz), 4,81 (1H, d, J = 11 Hz), 4,39 (1H, d, J = 11 Hz), 4,20-4,01 (1H, m), 3,90-3,74 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,24-3,08 (1H, m), 2,88 (1H, d, J = 17 Hz), 2,68 (1H, d, J = 17 Hz), 2,68-2,46 (2H, m), 2,32-2,08 (3H, m), 2,00-1,37 (11H, m), 1,41 (9H, s), 1,21 (3H, s), 1,05 (3H, s), 0,63-0,51 (1H, m). Espectro de masas (CI, m/z): 775 [(M+1) $^+$].

(Ejemplo de Referencia 9)

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



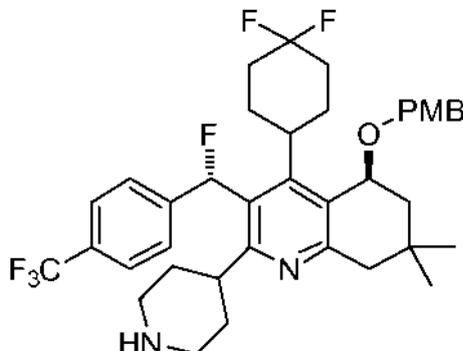
A una solución de 387 mg (0,500 mmol) de 2-[(1-*tert*-butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-[fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (Diastereómero 2), que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 8, en 2,5 ml de diclorometano, se le añadieron 236 mg (1,05 mmol) de bromuro de cinc y después la solución de reacción se agitó a 30 °C durante 68,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se sometió a una cromatografía modificada por un grupo aminopropilo en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo/metanol = 50/50/0-0/100/0-0/90/10 (V/V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 320 mg del compuesto del título en forma de una espuma (rendimiento: 95 %).

Espectro RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,60 (2H, d, J = 8 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9 Hz), 7,11 (1H, d, J = 47 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9 Hz), 4,83 (1H, t, J = 5 Hz), 4,81 (1H, d, J = 11 Hz), 4,39 (1H, d, J = 11 Hz), 3,79 (3H, s), 3,23-2,98 (2H, m), 2,95-2,55 (4H, m), 2,48 (1H, td, J = 12, 2 Hz), 2,33-2,08 (3H, m), 2,01-1,47 (11H, m), 1,22 (3H, s), 1,06 (3H, s), 0,62-0,51 (1H, m).

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

(Ejemplo de Referencia 10)

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



- 5 10 g de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxi bencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (Diastereómero 2), que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 9, se resolvió ópticamente por cromatografía líquida de alto rendimiento [CHIRALPAK (nombre comercial) AD-H 5 cmID x 25 cm (fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.), eluyente: n-hexano/2-propanol/isopropilamina = 80/20/0,1 (V/V/V)] para proporcionar 4,2 g del compuesto del título que eluyó más tarde en forma de un sólido de color blanco.

10

[Compuesto del título]

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

- 15 Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 7,61 (2H, d, J = 8 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 9 Hz), 7,14 (1H, d, J = 47 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 4,85 (1H, t, J = 5 Hz), 4,80 (1H, d, J = 11 Hz), 4,39 (1H, d, J = 11 Hz), 3,77 (3H, s), 3,25-3,09 (1H, m), 3,03-2,93 (1H, m), 2,92-2,80 (1H, m), 2,75-2,53 (3H, m), 2,45 (1H, td, J = 12, 3 Hz), 2,30-2,11 (3H, m), 2,00-1,39 (11H, m), 1,20 (3H, s), 1,07 (3H, s), 0,61-0,51 (1H, m). Espectro de masas (CI, m/z): 675 $[(M+1)^+]$.

15

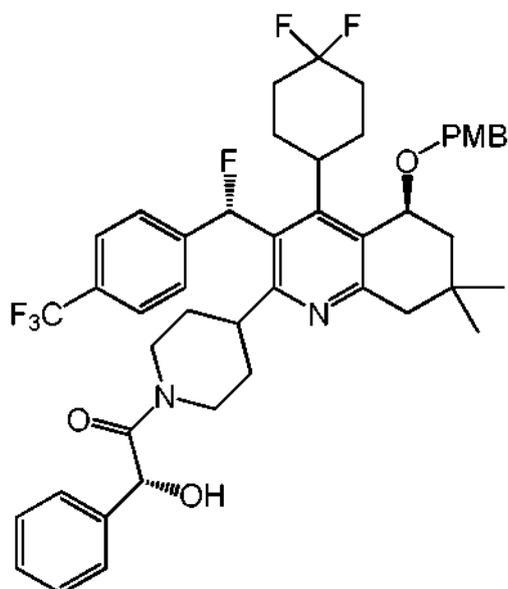
Condiciones de análisis de la cromatografía líquida de alto rendimiento:

- 20 Columna: CHIRALPAK (nombre comercial) AD-H (0,46 cm ID x 25 cm, fabricada por Daicel Chemical Industries, Ltd.)
 Eluyente: n-hexano/2-propanol/isopropilamina = 80/20/0,1 (V/V/V)
 Caudal: 1,0 ml/min
 Temperatura de la columna: 40 °C
 Longitud de onda de detección: 271 nm
 25 Tiempo de retención: 5,5 minutos

A partir de los resultados del Ejemplo de Referencia 11, el nombre de un compuesto que incluye la configuración absoluta del compuesto del Ejemplo de Referencia 10 se mostró que era (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina.

(Ejemplo de Referencia 11)

- 30 (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-[1-((R)-2-hidroxi-2-fenilacetil)piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina



(11-1) Preparación del compuesto del título

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

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 7,61,7,54 (total 2H, cada d, J = 8 Hz), 7,42-6,98 (10H, m), 6,85 (2H, d, J = 8 Hz), 5,11 (1H, d, J = 6 Hz), 4,88-4,28 (2H, m), 4,80, 4,78 (total 1H, cada d, J = 10, 11 Hz), 4,71,4,66 (total 1H, cada d, J = 6, 7 Hz), 4,38, 4,37 (total 1H, cada d, J = 11 Hz), 3,76 (3H, s), 3,63-3,53, 3,45-3,34 (total 1H, cada m), 3,24-3,05 (1H, m), 2,91-2,39 (4H, m), 2,29-2,06 (3H, m), 2,01-1,43 (11H, m), 1,19 (3H, s), 1,06, 1,05 (total 3H, cada s), 0,76-0,58 (1H, m).

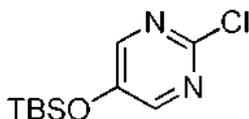
Espectro de masas (APCI POSITIVE, m/z): 809 [(M+1) $^+$].

(11-2) Determinación de la configuración absoluta del compuesto del título

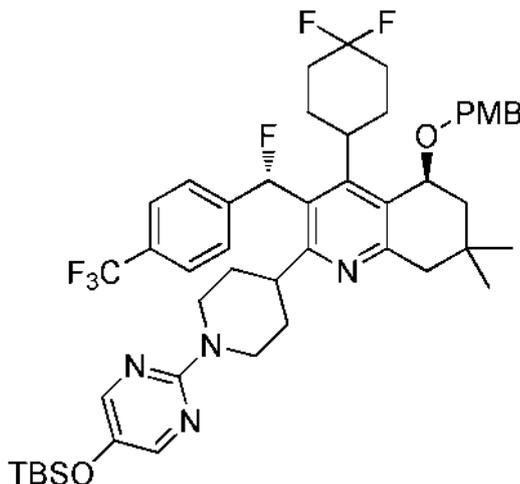
Se añadieron 800 μ l of metanol a 3,5 mg del compuesto del título obtenido en el Ejemplo de Referencia (11-1) y se disolvió y después se evaporó lenta y naturalmente metanol para proporcionar un monocristal con forma de aguja. Se realizó el análisis de la estructura cristalina de rayos X para el monocristal obtenido.

Los datos de intensidad de difracción se recogieron en una corriente de aire a temperatura extremadamente baja (-150 $^{\circ}\text{C}$) usando un aparato para análisis de estructura de rayos X monocristalina, Rigaku R-AXIS RAPID. Después de la determinación de la estructura con el procedimiento directo usando el programa informático CrystalStructure, el refinamiento de la estructura se realizó con el procedimiento de la matriz completa de mínimos cuadrados, en el que el factor de temperatura de los átomos que no son hidrógeno era anisotrópico y el factor de temperatura de un átomo de hidrógeno era isotrópica. Los datos cristalográficos obtenidos fueron $\text{C}_{46}\text{H}_{50}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$, $P_m = 808,90$, sistema monocíclico, grupo espacial P2_1 , $a = 6,24540$ (19) \AA , $b = 22,2621$ (7) \AA , $c = 14,9460$ (4) \AA , $\beta = 90,3970$ (19) $^{\circ}$, $V = 2077,97$ (11) \AA^3 , $Z = 2$ y $D_{\text{calc.}} = 1,293$ g/cm^3 . Se obtuvo un valor de R final de 0,0599 durante 24045 reflexiones.

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

(Ejemplo de Referencia 12)5-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]-2-cloropirimidina

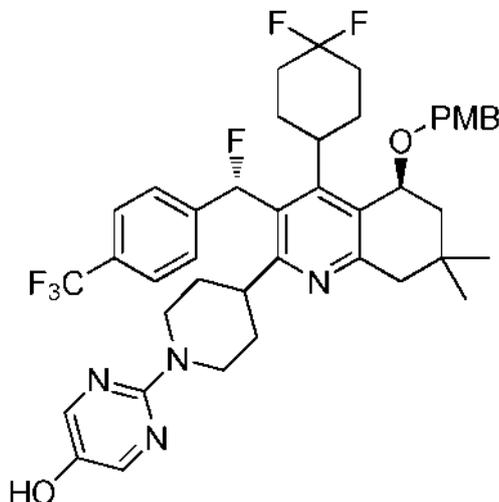
A una solución de 20,2 g (0,154 mol) de 2-cloro-5-hidroxipirimidina en 150 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadieron 15,8 g (0,232 mol) de imidazol y 26,8 g (0,178 mol) de cloruro de *tert*-butildimetilsililo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con n-heptano tres veces. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa 0,01 N de hidróxido sódico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico en orden y se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar 39,5 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 100 %). Espectro RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 8,21 (2H, s), 1,00 (9H, s), 0,25 (6H, s). Espectro de masas (EI, m/z): 244 [M⁺].

(Ejemplo de Referencia 13)(5S)-2-(1-{5-[(*tert*-Butildimetilsilil)oxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-[(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina

A una solución de 2,00 g (2,96 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-[(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, en 4 ml de 1,4-dioxano, se le añadieron 1,45 g (5,92 mmol) de 5-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-2-cloropirimidina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 12 y 1,22 g (8,83 mmol) de carbonato potásico y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 20,5 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 95/5-78/22 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 2,31 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 88 %). Espectro RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ: 7,92 (2H, s), 7,66-7,61 (2H, m), 7,40-7,36 (2H, m), 7,28-7,24 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 47,4 Hz), 6,88-6,84 (2H, m), 4,88-4,83 (1H, m), 4,80 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,66-4,59 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 10,9 Hz), 4,38-4,32 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,24-3,12 (1H, m), 2,89-2,60 (4H, m), 2,31-1,34 (14H, m), 1,18 (3H, s), 1,04 (3H, s), 0,97 (9H, s), 0,71-0,63 (1H, m), 0,16 (6H, s). Espectro de masas (EI, m/z): 882 [M⁺].

(Ejemplo de Referencia 14)

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

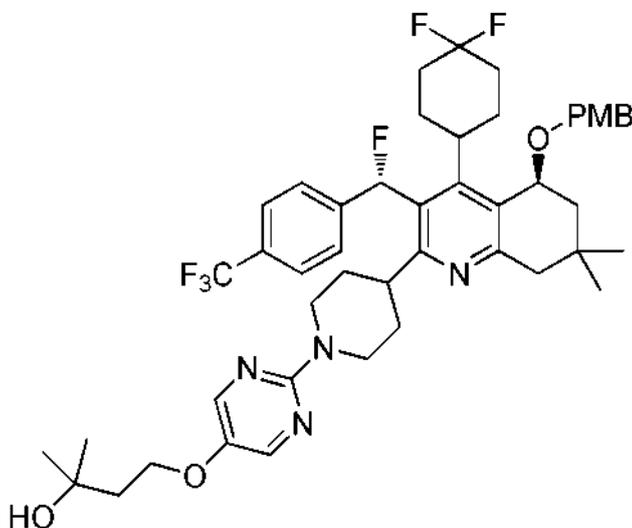


- 5 A una solución de 1,00 g (1,13 mmol) de (5S)-2-(1-{5-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 13, en 2 ml de tetrahidrofurano, se le añadieron 1,5 ml de una solución 1,0 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadieron tolueno y agua a la solución de reacción para separar una fase orgánica. Además, la mezcla de reacción se extrajo con tolueno a partir de la fase acuosa. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 78/22-55/45 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 861 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 99 %).

Espectro RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ: 7,93 (2H, s), 7,66-7,61 (2H, m), 7,41-7,35 (2H, m), 7,28-7,11 (3H, m), 6,89-6,83 (2H, m), 5,55 (1H, s), 4,88-4,82 (1H, m), 4,80 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,63-4,57 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,36-4,29 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,24-3,13 (1H, m), 2,84-2,58 (4H, m), 2,31-1,32 (14H, m), 1,15 (3H, s), 1,02 (3H, s), 0,67-0,60 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 768 [M⁺].

20 (Ejemplo de Referencia 15)

4-[[2-[4-((S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)piperidin-1-il]pirimidina-5-oxi]-2-metilbutan-2-ol



- 25 A 570 mg (0,741 mmol) de 2-[4-((5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)piperidin-1-il]pirimidin-5-ol, que se preparó por un

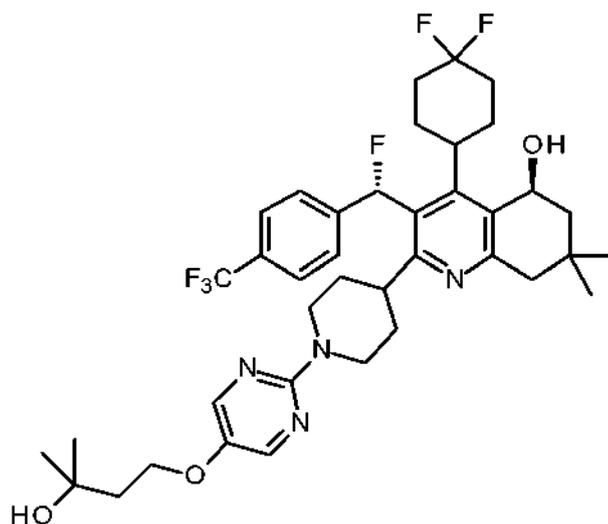
procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 14, 288 mg (1,11 mmol) de toluenosulfonato de 3-hidroxi-3-metilbutilo y 198 mg (1,43 mmol) de carbonato potásico, se le añadieron 2 ml de N,N-dimetilformamida y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2,8 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadieron tolueno y agua a la solución de reacción para separar una fase orgánica. Además, la mezcla de reacción se extrajo con tolueno a partir de la fase acuosa. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 78/22-50/50 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, después se añadió a la misma n-heptano y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 455 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 72 %).

Espectro RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ: 8,03 (2H, s), 7,66-7,61 (2H, m), 7,41-7,35 (2H, m), 7,29-7,24 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 47,6 Hz), 6,89-6,83 (2H, m), 4,88-4,83 (1H, m), 4,80 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,68-4,60 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,39-4,34 (1H, m), 4,10 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,77 (3H, s), 3,25-3,12 (1H, m), 2,87-2,59 (4H, m), 2,32-1,35 (14H, m), 1,92 (2H, t, J = 6,5 Hz), 1,89 (1H, s), 1,26 (6H, s), 1,18 (3H, s), 1,04 (3H, s), 0,70-0,63 (1H, m).

Espectro de masas (EI, m/z): 854 [M⁺].

(Ejemplo de Referencia 16)

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

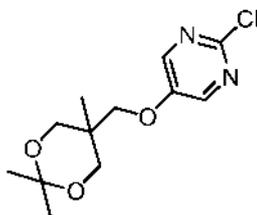


A una solución de 448 mg (0,524 mmol) de 4-[[2-(4-((S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-5-[(4-metoxibencil)oxil]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il]piperidin-1-il]pirimidina-5-oxil)-2-metilbutan-2-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 15, en 5 ml de 1,4-dioxano, se le añadieron 5 ml de ácido clorhídrico 2 N y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 78/22-45/55 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida. Se añadió n-heptano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 343 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 89 %).

Espectro RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ: 8,04 (2H, s), 7,68-7,62 (2H, m), 7,42-7,36 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 47,2 Hz), 5,17-5,09 (1H, m), 4,69-4,61 (1H, m), 4,41-4,32 (1H, m), 4,10 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,69-3,58 (1H, m), 2,83-2,57 (4H, m), 2,34-1,56 (15H, m), 1,92 (2H, t, J = 6,5 Hz), 1,90 (1H, s), 1,26 (6H, s), 1,13 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,66-0,57 (1H, m). Espectro de masas (EI, m/z): 734 [M⁺].

(Ejemplo de Referencia 17)

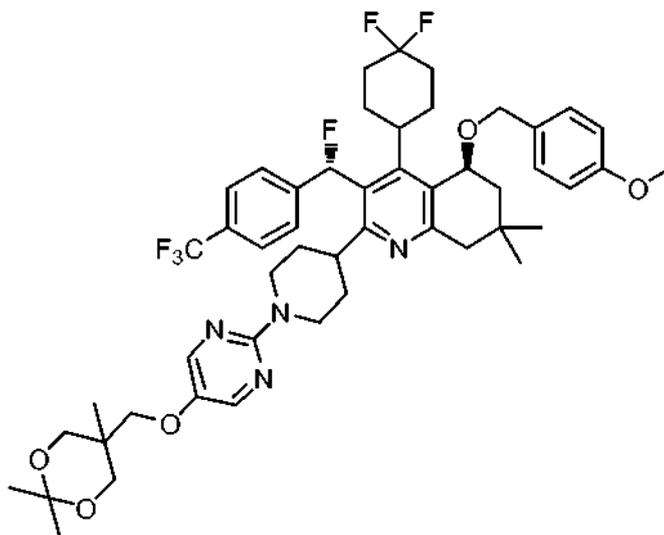
2-Cloro-5-[(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi]pirimidina



- 5 A una solución de 9,50 g (72,8 mmol) de 2-cloro-5-hidroxi-pirimidina en 100 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadieron 26,1 g (80,1 mmol) de carbonato de cesio y 24,3 g (102 mmol) de 5-(metanosulfoniloximetil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano, que se sintetizó por el procedimiento descrito en V.W. Gash, Journal of Organic Chemistry, 1972, Vol. 37, pág. 2197-2201 y la mezcla se agitó a 90 °C durante 24 horas. Después de la finalización de la reacción, el material insoluble se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo y después se añadió una solución acuosa 0,5 N de hidróxido sódico al filtrado y se realizó la separación. La capa acuosa obtenida se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas obtenidas se combinaron, se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico en orden y se secaron con sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió tolueno al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración y se lavó con tolueno y n-heptano para proporcionar 6,00 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 30 %).
- 10
- 15 Espectro RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,34 (2H, s), 4,16 (2H, s), 3,73 (4H, s), 1,47 (3H, s), 1,41 (3H, s), 0,94 (3H, s).

(Ejemplo de Referencia 18)

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



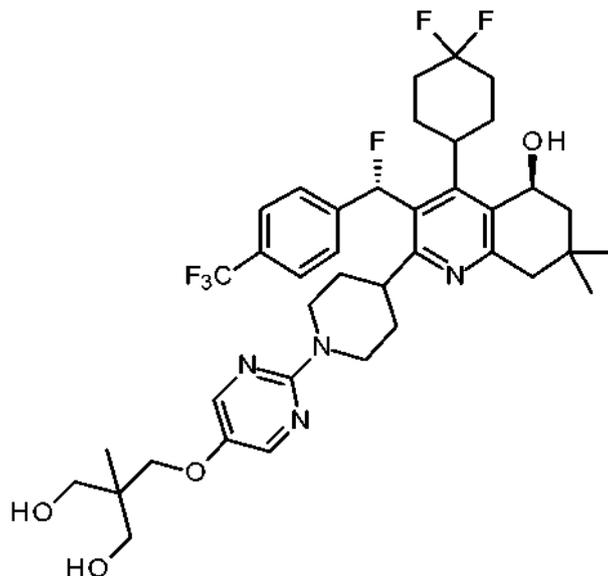
- 20 A 377 mg (0,559 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-[(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahydroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, 127 mg (0,466 mmol) de 2-cloro-5-[(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi]pirimidina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 17 y 154 mg (1,11 mmol) de carbonato potásico, se les añadió 1 ml de 1,4-dioxano y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 26 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 89/11-68/32 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 391 mg del compuesto del título en forma de una espuma (rendimiento: 92 %).
- 25
- 30 Espectro RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ: 8,05 (2H, s), 7,66-7,61 (2H, m), 7,41-7,35 (2H, m), 7,28-7,24 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 47,4 Hz), 6,89-6,83 (2H, m), 4,88-4,82 (1H, m), 4,80 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,67-4,61 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,39-4,33 (1H, m), 3,95 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,72 (2H, d, J = 11,9 Hz), 3,64 (2H, d, J = 11,9 Hz), 3,24-3,12 (1H, m), 2,86-2,60 (4H, m), 2,32-1,46 (14H, m), 1,42 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,04 (3H, s), 0,91 (3H, s),
- 35

0,70-0,62 (1H, m).

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

(Ejemplo de Referencia 19)

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



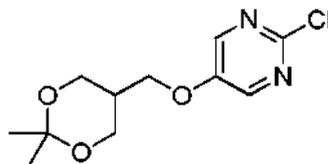
10 A una solución de 375 mg (0,411 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 18, en 5 ml de 1,4-dioxano, se le añadió 1 ml de ácido clorhídrico 6 N y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 50/50-25/75 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida. Se añadió n-heptano al residuo obtenido, y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 221 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 72 %).

15 Espectro RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ: 8,04 (2H, s), 7,68-7,62 (2H, m), 7,41-7,36 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 47,1 Hz), 5,16-5,09 (1H, m), 4,68-4,61 (1H, m), 4,40-4,32 (1H, m), 3,90 (2H, s), 3,70 (2H, dd, J = 10,8, 5,6 Hz), 3,64-3,58 (1H, m), 3,64 (2H, dd, J = 10,8, 5,3 Hz), 2,83-2,57 (4H, m), 2,34-1,57 (15H, m), 2,16 (2H, t, J = 5,3 Hz), 1,13 (3H, s), 0,99 (3H, s), 0,92 (3H, s), 0,65-0,57 (1H, m).

20 Espectro de masas (EI, m/z): 750 [M⁺].

(Ejemplo de Referencia 20)

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



25 A 2,53 g (19,4 mmol) de 2-cloro-5-hidroxipirimidina, se les añadieron una solución de 5,95 g (19,8 mmol) de 5-(toluenosulfoniloximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano en 11 ml de N-metilpirrolidona y 6,50 g (19,9 mmol) de carbonato de cesio y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas obtenidas se combinaron, se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico en orden y se secaron con sulfato sódico anhidro y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se añadió *tert*-butil metil éter al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 3,72 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 74 %).

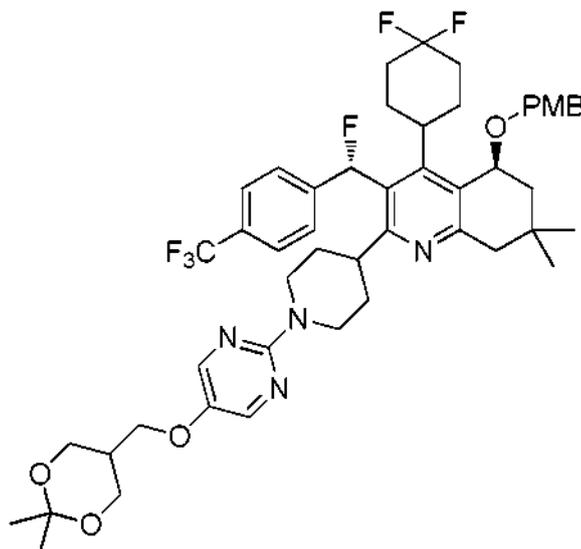
30 Espectro RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 8,31 (2H, s), 4,22 (2H, d, J = 7,1 Hz), 4,11 (2H, dd, J = 12,5, 3,7 Hz), 3,82 (2H, dd, J = 12,5, 4,2 Hz), 2,05 (1H, ttt, J = 7,5, 3,8, 3,8 Hz), 1,44 (3H, s), 1,36 (3H, s).

35

Espectro de masas (CI, m/z): 259 [M⁺ + 1].

(Ejemplo de Referencia 21)

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



5

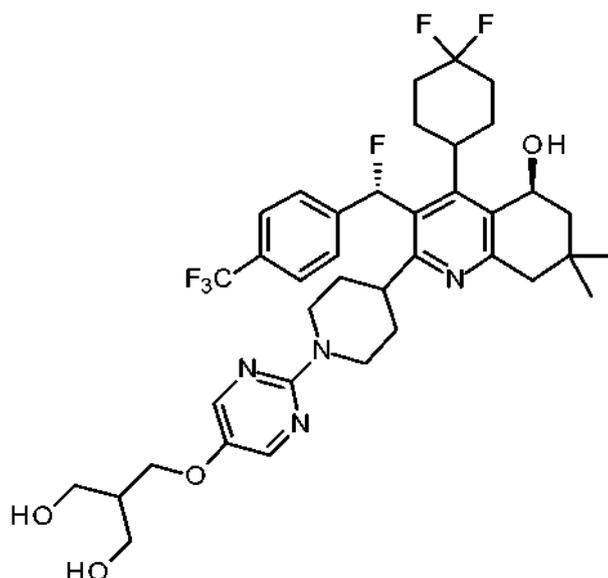
A 6,02 g (8,92 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-[(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, 2,16 g (8,35 mmol) de 2-cloro-5-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi]pirimidina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 20 y 6,06 g (18,6 mmol) de carbonato de cesio, se les añadieron 30 ml de 4-heptanol y la mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 8 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron con sulfato sódico anhidro y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Se realizaron adicionalmente al reacción y el tratamiento posterior similar a los descritos anteriormente usando 2,00 g (2,96 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-[(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, 0,72 g (2,78 mmol) de 2-cloro-5-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi]pirimidina y 2,02 g (5,73 mmol) de carbonato de cesio. Los residuos obtenidos se combinaron y se sometieron a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 85/15-70/30 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, después se añadió a la misma n-heptano y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 7,35 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 74 %).

Espectro RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 8,03 (2H, s), 7,67-7,60 (2H, m), 7,41-7,35 (2H, m), 7,29-7,08 (3H, m), 6,89-6,82 (2H, m), 4,88-4,81 (1H, m), 4,80 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,68-4,59 (1H, m), 4,39-4,33 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,07-3,99 (4H, m), 3,83-3,76 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,27-3,09 (1H, m), 2,90-2,57 (4H, m), 2,33-1,55 (15H, m), 1,41 (3H, s), 1,36 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,04 (3H, s), 0,71-0,62 (1H, m).

Espectro de masas (EI, m/z): 896 [M⁺].

(Ejemplo de Referencia 22)

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



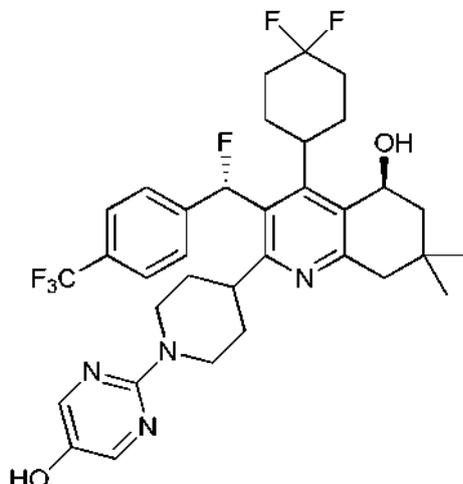
5 A una solución de 8,42 g (9,39 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-2-(1-{5-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 21, en 75 ml de 1,4-dioxano, se le añadieron 15 ml de ácido clorhídrico 6 N y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución mezcla de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron con sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 60/40-30/70 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo, después se añadió a la misma n-heptano y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 5,72 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 83 %).

10 Espectro RMN ¹H (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 8,04 (2H, s), 7,68-7,62 (2H, m), 7,42-7,35 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 47,1 Hz), 5,18-5,08 (1H, m), 4,70-4,60 (1H, m), 4,41-4,31 (1H, m), 4,03 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,91-3,78 (4H, m), 3,71-3,57 (1H, m), 2,86-2,54 (4H, m), 2,36-1,57 (18H, m), 1,13 (3H, s), 0,99 (3H, s), 0,66-0,57 (1H, m).

15 Espectro de masas (EI, m/z): 736 [M⁺].

(Ejemplo de Referencia 23)

20 (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol



25 A una solución de 453 mg (0,589 mmol) de 2-[4-((5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)piperidin-1-il]pirimidin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 14, en 5 ml de 1,4-dioxano, se le añadió 1 ml de ácido clorhídrico 6 N y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de

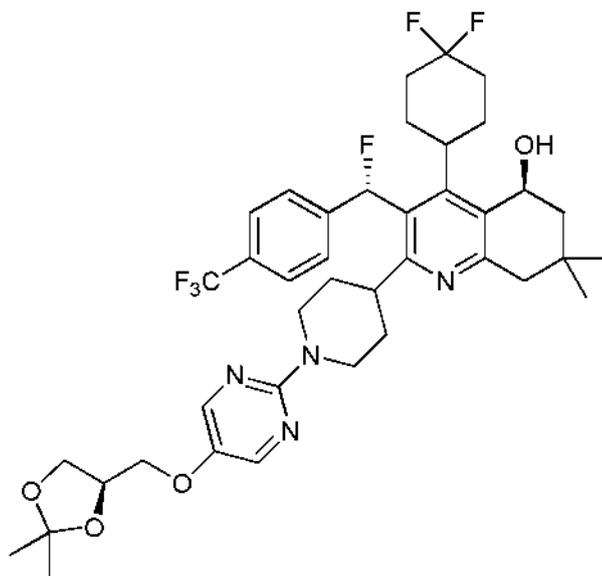
reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 76/24-40/60 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 360 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 94 %).

Espectro RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ : 7,94 (2H, s), 7,68-7,63 (2H, m), 7,42-7,36 (2H, m), 7,23 (1H, d, J = 47 Hz), 5,50 (1H, s a), 5,16-5,09 (1H, m), 4,65-4,57 (1H, m), 4,36-4,28 (1H, m), 3,70-3,58 (1H, m), 2,88-2,55 (4H, m), 2,34-1,58 (15H, m), 1,11 (3H, s), 0,98 (3H, s), 0,63-0,55 (1H, m).

Espectro de masas (EI, m/z): 648 [M^+].

(Ejemplo de Referencia 24)

(5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-2-[1-(5-[[[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol



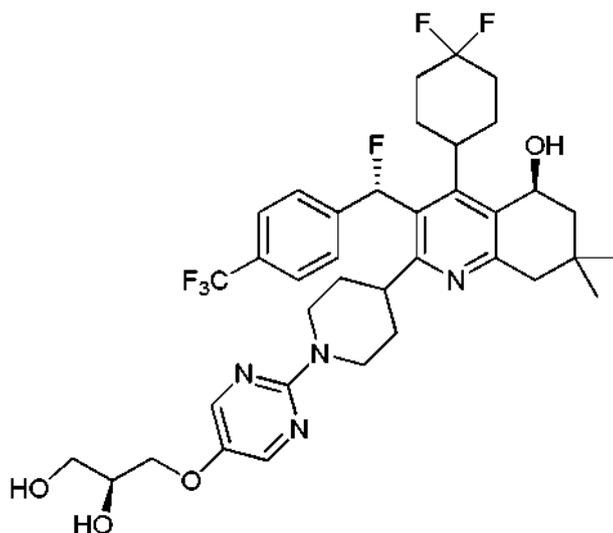
A una solución de 95,0 mg (0,146 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il]piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 23, en 0,4 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadieron 92,4 mg (0,322 mmol) de p-toluenosulfonato de (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo y 54,2 mg (0,392 mmol) de carbonato potásico y la mezcla se agitó a 90 °C durante 5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con tolueno dos veces. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 80/20-59/41 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 91,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 82 %).

Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ : 8,04 (2H, s), 7,68-7,62 (2H, m), 7,42-7,36 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 47 Hz), 5,17-5,09 (1H, m), 4,69-4,61 (1H, m), 4,42-4,32 (2H, m), 4,10 (1H, dd, J = 8, 6 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 10, 6 Hz), 3,89 (1H, dd, J = 10, 5 Hz), 3,82 (1H, dd, J = 8, 6 Hz), 3,70-3,58 (1H, m), 2,83-2,56 (4H, m), 2,36-1,56 (15H, m), 1,40 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,65-0,58 (1H, m).

Espectro de masas (EI, m/z): 762 [M^+].

(Ejemplo de Referencia 25)

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



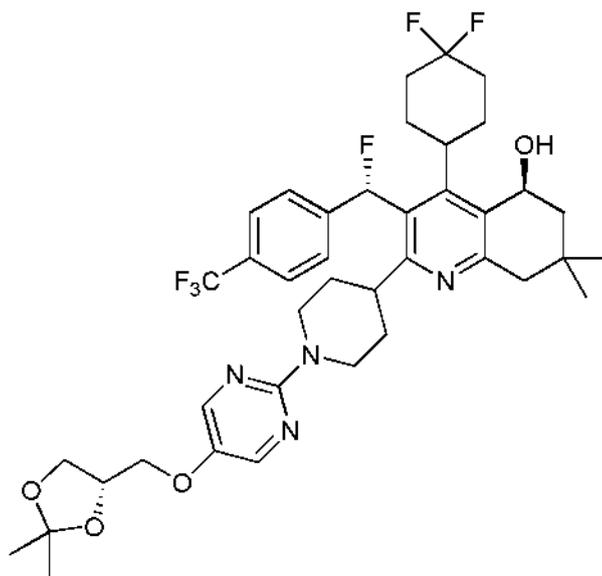
A una solución de 86,7 mg (0,114 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-2-[1-(5-((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 24, en 2 ml de metanol, se le añadieron 0,5 ml de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2,5 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadieron 0,5 ml de una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico a la solución de reacción, después se vertió en la misma una solución acuosa saturada de cloruro sódico y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de magnesio y después se filtraron y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar 77,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 94 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₂ Cl₂) δ: 8,05 (2H, s), 7,68-7,63 (2H, m), 7,41-7,36 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 47 Hz), 5,17-5,09 (1H, m), 4,69-4,62 (1H, m), 4,41-4,33 (1H, m), 4,05-3,91 (3H, m), 3,80-3,58 (3H, m), 2,83-2,57 (4H, m), 2,52 (1H, d, J = 5 Hz), 2,34-1,56 (16H, m), 1,13 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,66-0,58 (1H, m).

Espectro de masas (EI, m/z): 722 [M⁺].

15 (Ejemplo de Referencia 26)

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



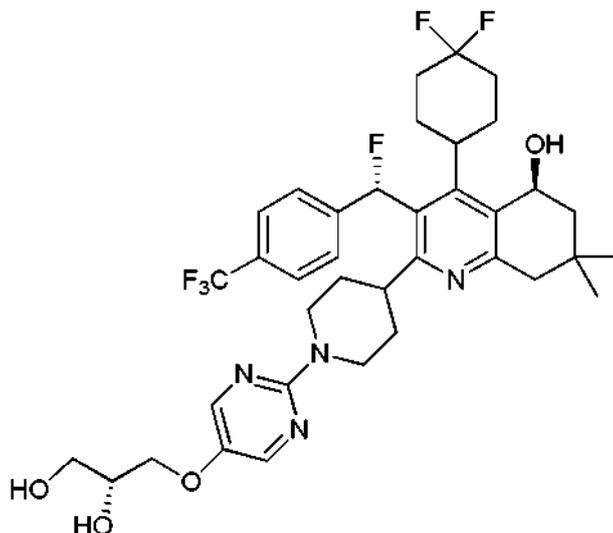
A una solución de 115 mg (0,177 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 23, en 0,5 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadieron 111 mg (0,388 mmol) de p-toluenosulfonato de (R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo y 73,5 mg (0,532 mmol) de carbonato potásico y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con tolueno dos veces. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron y se lavaron con

una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 80/20-59/41 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 113,3 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 84 %).

- 5 Espectro RMN ¹H (400 MHz, CD₂ Cl₂) δ: 8,04 (2H, s), 7,68-7,62 (2H, m), 7,42-7,36 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 47 Hz), 5,16-5,09 (1H, m), 4,69-4,61 (1H, m), 4,43-4,33 (2H, m), 4,10 (1H, dd, J = 8, 6 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 10, 6 Hz), 3,90 (1H, dd, J = 10, 5 Hz), 3,82 (1H, dd, J = 8, 6 Hz), 3,70-3,58 (1H, m), 2,85-2,56 (4H, m), 2,34-1,56 (15H, m), 1,40 (3H, s), 1,35 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,66-0,57 (1H, m).
Espectro de masas (EI, m/z): 762 [M⁺].

10 (Ejemplo de Referencia 27)

(5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-2-[1-(5-[[[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]oxi]pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-3-[(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-dimetil-5,6,7, 8-tetrahidroquinolin-5-ol

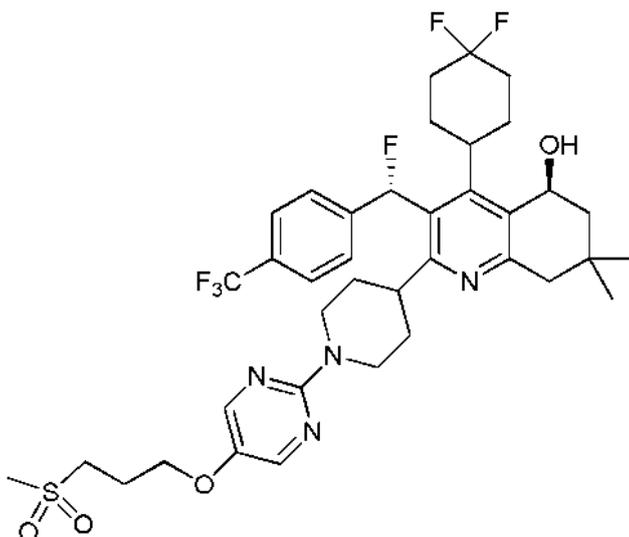


- 15 A una solución de 108,4 mg (0,142 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-2-[1-(5-[[[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-3-[(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 26, en 2 ml de metanol, se le añadieron 0,5 ml de ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadieron 0,5 ml de una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico a la solución de reacción, después se añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de magnesio y después se filtraron y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida para proporcionar 101,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 99 %).

- 25 Espectro RMN ¹H (400 MHz, CD₂ Cl₂) δ: 8,05 (2H, s), 7,68-7,63 (2H, m), 7,41-7,36 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 47 Hz), 5,17-5,09 (1H, m), 4,70-4,62 (1H, m), 4,40-4,34 (1H, m), 4,05-3,91 (3H, m), 3,80-3,59 (3H, m), 2,84-2,57 (4H, m), 2,54 (1H, d, J = 4 Hz), 2,35-1,58 (16H, m), 1,13 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,66-0,57 (1H, m).
Espectro de masas (EI, m/z): 722 [M⁺].

(Ejemplo de Referencia 28)

- 30 (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-[(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil]-7,7-dimetil-2-(1-[5-[3-(metilsulfonil)propoxi]pirimidin-2-il]piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol



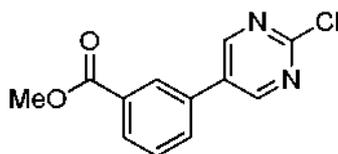
A una solución de 145 mg (0,224 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 23, en 0,7 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadieron 130 mg (0,445 mmol) de p-toluenosulfonato de 3-(metilsulfonyl)propilo y 135 mg (0,977 mmol) de carbonato potásico y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. Se añadieron adicionalmente a la misma 44 mg (0,337 mmol) de 2-cloro-5-hidroxipirimidina y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con tolueno dos veces. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 55/45-25/75 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 137,0 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 80 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ: 8,03 (2H, s), 7,68-7,63 (2H, m), 7,42-7,36 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 47 Hz), 5,17-5,09 (1H, m), 4,69-4,62 (1H, m), 4,41-4,33 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 6 Hz), 3,69-3,59 (1H, m), 3,20 (2H, t, J = 8 Hz), 2,91 (3H, s), 2,83-2,56 (4H, m), 2,33-1,56 (17H, m), 1,13 (3H, s), 1,00 (3H, s), 0,65-0,58 (1H, m).

Espectro de masas (EI, m/z): 768 [M⁺].

(Ejemplo de Referencia 29)

3-(2-Cloropirimidin-5-il)benzoato de metilo



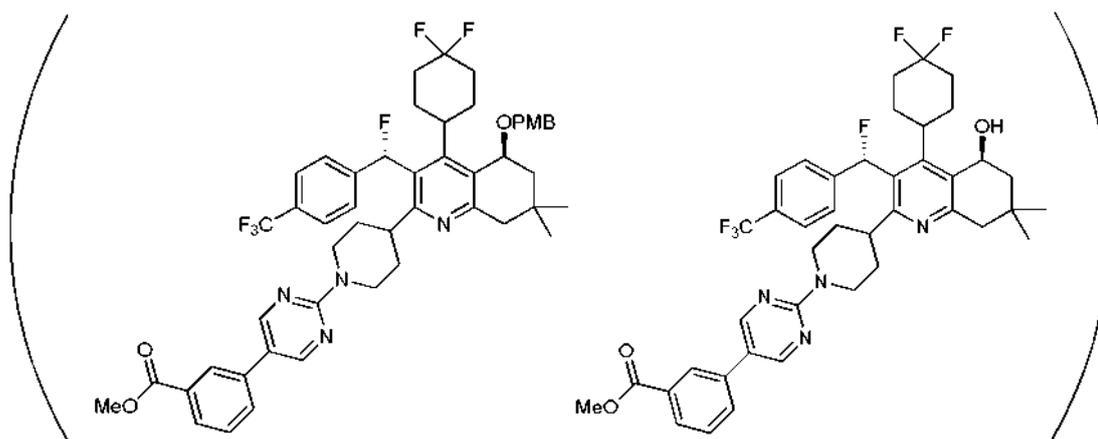
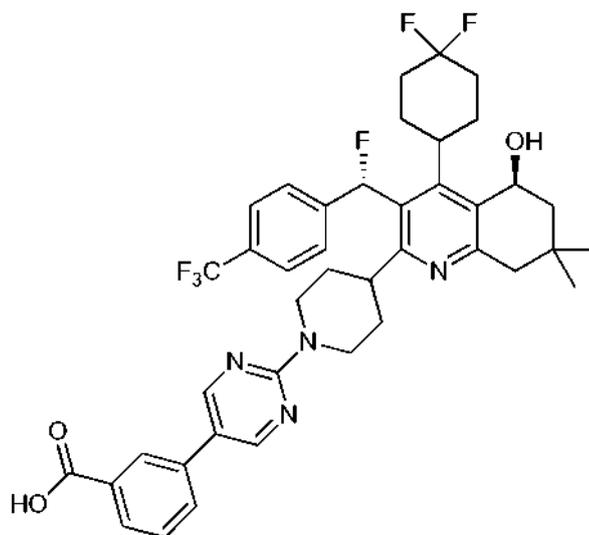
A 2 ml de N,N-dimetilformamida desaireada con argón durante 10 minutos, se le añadieron 213 mg (1,10 mmol) de 5-bromo-2-cloropirimidina, 181 mg (1,05 mmol) de ácido 3-(metoxicarbonil)fenilborónico, 315 mg (2,97 mmol) de carbonato sódico y 22,4 mg (0,100 mmol) de acetato de paladio y la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con tolueno tres veces. Las fases orgánicas combinadas obtenidas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron con sulfato de magnesio y después se filtraron y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 92/8-76/24 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 74 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 28 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ: 8,87 (2H, s), 8,26 (1H, t, J = 2 Hz), 8,14 (1H, dt, J = 8, 1 Hz), 7,79 (1H, ddd, J = 8, 2, 1 Hz), 7,63 (1H, t, J = 8 Hz), 3,90 (3H, s).

Espectro de masas (EI, m/z): 248 [M⁺].

(Ejemplo de Referencia 30)

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



A una solución de 50,0 mg (0,0741 mmol) de (-)-(5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-5-[(4-metoxibencil)oxil]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 10, en 0,2 ml de 1,4-dioxano, se le añadieron 38,2 mg (0,154 mmol) de 3-(2-cloropirimidin-5-il)benzoato de metilo, que se preparó por un procedimiento similar al del Ejemplo de Referencia 29 y 20,0 mg (0,144 mmol) de carbonato potásico y la mezcla se agitó a 120 °C durante 21 horas. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 96/4-76/24 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 85,4 mg de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-5-[(4-metoxibencil)oxil]-2-(1-{5-[3-(metoxicarbonil)fenil]pirimidin-2-il})piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina en forma de una mezcla con 3-(2-cloropirimidin-5-il)benzoato de metilo. A una solución de 83,0 mg de esta mezcla en 1 ml de 1,4-dioxano, se le añadió 1 ml de ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4,5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 78/22-40/60 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 11,9 mg del compuesto del título (rendimiento: 21 %) y 28,5 mg de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-(1-{5-[3-(metoxicarbonil)fenil]pirimidin-2-il})piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol (rendimiento: 50 %) en forma de un sólido de color blanco.

Una reacción similar a la descrita anteriormente se realizó para proporcionar 10,8 mg del compuesto del título (rendimiento: 19 %) y 32,2 mg de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-((S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil)-2-(1-{5-[3-(metoxicarbonil)fenil]pirimidin-2-il})piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol (rendimiento: 57 %) en forma de un sólido de color blanco.

58,1 mg (total: 0,0758 mmol) de (5S)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[3-(metoxi-carbonil)fenil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-ol obtenido por las dos reacciones descritas anteriormente se disolvieron en 0,4 ml de 1,4-dioxano, después se añadieron a la misma 0,1 ml de metanol y 0,1 ml de una solución acuosa 5 N de hidróxido sódico y la mezcla se agitó durante 6 horas y 20 minutos. Después de la finalización de la reacción, se añadieron 0,25 ml de ácido clorhídrico 2 N a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 65/35-25/75 (V/V)] y la fracción que incluía el compuesto deseado se concentró a presión reducida para proporcionar 54,2 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento: 95 %).

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CD₂ Cl₂) δ: 8,41 (2H, s), 8,03-7,99 (1H, m), 7,95-7,89 (1H, m), 7,72-7,65 (2H, m), 7,48-7,38 (4H, m), 7,27 (1H, d, J = 47 Hz), 5,18-5,11 (1H, m), 4,91-4,83 (1H, m), 4,61-4,52 (1H, m), 3,72-3,62 (1H, m), 3,03-2,63 (4H, m), 2,36-1,68 (15H, m), 1,10 (3H, s), 0,97 (3H, s), 0,69-0,60 (1H, m).
Espectro de masas (EI, m/z): 752 [M⁺].

Las sales de los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1 a 21 se obtuvieron en forma de cristales que exhibían los patrones de difracción de rayos X en polvo mostrados en las Figuras 1 a 21, respectivamente. La separación d corresponde a los picos principales en cada patrón, son como se muestran en la Tabla 1. La separación d (Å) se calcula a partir del ángulo de difracción 2θ (grados) mostrada en la abscisa de cada patrón de acuerdo con la siguiente expresión:

$$2d\sin\theta = n\lambda,$$

en la que

$$n= 1$$

$$\lambda \text{ (rayos } K\alpha) = 1,54 \text{ (Å)}$$

$$\lambda \text{ (rayos } K\alpha) = 1,541 \text{ (Å)}$$

Se prefiere el cristal de la sal del compuesto de cada Ejemplo que tiene picos principales que corresponde a la separación d mostrada en la Tabla 1 en un patrón de difracción de rayos X en polvo obtenido por la radiación Kα en cobre.

[Tabla 1]

Ejemplo	Figura	Separación d (Å) que corresponde a los picos principales
1	1	12,8, 9,7, 5,1,4,9, 4,0, 3,7, 3,1 (±0,2)
2	2	13,0, 9,8, 8,6, 4,7, 4,1, 3,7, 3,1 (±0,2)
3	3	13,4, 13,0, 9,0, 5,0, 3,7, 3,3, 3,0 (±0,2)
4	4	12,9, 9,8, 5,4, 5,0, 4,1,4,0, 3,7, 3,3 (±0,2)
5	5	14,8, 10,6, 6,2, 5,2, 5,0, 4,7, 4,4 (±0,2)
6	6	17,3, 12,6, 10,2, 9,5, 5,1,4,9, 4,6, 4,3 (±0,2)
7	7	12,7, 8,1,5,1,4,6, 4,3, 4,0, 3,8 (±0,2)
8	8	5,3, 4,4, 3,8, 3,4, 2,8 (±0,2)
9	9	13,5, 5,2, 4,6, 4,3, 4,1, 3,5 (±0,2)
10	10	12,7, 11,2, 6,0, 5,5, 4,7, 4,4, 3,7, 3,4 (±0,2)
11	11	8,1,7,8, 5,6, 5,3, 4,9, 4,7, 4,6, 4,3, 3,1 (±0,2)
12	12	5,0, 4,8, 4,6, 4,5, 4,1,3,7 (±0,2)
13	13	13,0, 8,6, 6,5, 5,0, 4,7,4,1,3,9, 3,6, 3,2, 3,0 (±0,2)

(continuación)

Ejemplo	Figura	Separación d (A) que corresponde a los picos principales
14	14	13,0, 11,4, 8,6, 4,7, 4,6, 3,9, 3,6 ($\pm 0,2$)
15	15	5,8, 4,4, 4,1,3,1 ($\pm 0,2$)
16	16	12,8, 9,4, 8,5, 5,7, 4,7, 4,6, 3,8, 3,6, 3,0 ($\pm 0,2$)
17	17	13,8, 8,7, 6,9, 4,8, 4,4, 4,3, 3,9, 3,7, 3,2 ($\pm 0,2$)
18	18	13,8, 10,6, 5,1,4,4, 4,0, 3,7, 2,6 ($\pm 0,2$)
19	19	9,9, 6,0, 5,0, 4,8, 4,5, 4,3, 4,1, 3,7 ($\pm 0,2$)
20	20	13,2, 11,2, 9,3, 5,2, 5,0, 4,6, 4,2, 3,8, 3,1 ($\pm 0,2$)
21	21	13,3, 11,2, 9,3, 5,2, 4,7, 4,0, 3,1 ($\pm 0,2$)

5 Cada una de las sales de los compuestos que se muestran en los (b-1) a (b-7) anteriormente descritos, que están incluidos en la sal del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención, puede prepararse de acuerdo a procedimientos similares a los de los Ejemplos y Ejemplos de Referencia anteriores.

(Ejemplo de Ensayo 1) Ensayo de actividad de inhibición de PTEC (in vitro, a base de tampón)

(1) Preparación de HDL reconstituida

10 Se tomaron colesterol (1,125 μ mol), fosfatidil colina (4,5 μ mol) y éster de colesterol marcado con [14 C] (2,0 μ Ci; 40 μ l) en un tubo de ensayo de vidrio y se mezclaron bien con un agitador vorticial y se secaron en una corriente de gas nitrógeno de manera que se formó una película fina. La mezcla obtenida se disolvió en etanol (200 μ l), que se señaló como Solución A. solución de APBS [una solución mixta de Na₂HPO₄ (30 $^{\circ}$ mM), KH₂PO₄ (8,8 $^{\circ}$ mM), NaCl (60 $^{\circ}$ mM) y EDTA (pH 7,4; 0,67 $^{\circ}$ mM); 4 ml] se tomó en un tubo y la solución de reacción se agitó vigorosamente con un agitador vorticial en corriente de nitrógeno. La Solución A descrita anteriormente se inyectó suavemente en esta mezcla con una jeringilla y la solución de reacción se agitó vigorosamente con un agitador vorticial durante 5 minutos en una corriente de nitrógeno. Se añadió colato de sodio (200 $^{\circ}$ mM; 0,38 ml) a la mezcla obtenida y la solución de reacción se agitó durante 2 minutos. Se añadió proteína ApoA-I (3 mg) a la mezcla obtenida y la solución de reacción se agitó durante 2 minutos. La mezcla obtenida se ajustó a 5 ml con la solución de PBS y después se dializó con la solución de PBS. La mezcla obtenida se señaló como la HDL reconstituida.

(2) Preparación de la lipoproteína aceptora

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

(3) Medición de la actividad de inhibición de la PTEC

30 Una proteína PTEC humana recombinante (fabricada por Roar Biomedical Inc.; 4,5 ng), la lipoproteína aceptora descrita en (2) anteriormente (32,5 μ g) y 5,5'-ditio-bis-(ácido 2-nitrobenzoico) (7 $^{\circ}$ mM, 15 μ l) se tomaron en una placa de 96 pocillos y la cantidad total de la mezcla se ajustó a 48,5 μ l con la solución de PBS. Se añadió el compuesto de ensayo [solución de DMSO (concentración: 0,15, 0,5, 1,5, 5, 15, 50, 150 y 500 $^{\circ}$ μ M); 1,5 μ l] a cada pocillo y la mezcla se incubó en un baño termostático a 37 $^{\circ}$ C durante 60 minutos. Se añadió la HDL reconstituida (50 μ l) descrita en (1) anteriormente a cada pocillo y la mezcla se hizo reaccionar en un baño termostático a 37 $^{\circ}$ C durante 60 minutos. La placa de 96 pocillos se trasladó en hielo y se añadió un reactivo de precipitación [una solución mixta de cloruro de magnesio (60 $^{\circ}$ mM) y sulfato de dextrano al 0,1 % [1/1 (v/v)]; 15 μ l] a cada pocillo y después la mezcla se dejó reposar en hielo durante 15 minutos. La solución de reacción (80 μ l) de cada pocillo se trasladó a una placa de filtro y se centrifugó a 1500 rpm durante 1 minuto y el filtrado que pasó a través del filtro se señaló como la fracción HDL y la radiactividad de la misma se midió con un contador de centelleo. La disminución porcentual de la radiactividad en el caso en el que se añadió el compuesto de ensayo en comparación con aquella en el caso en el que no se añadió el compuesto de ensayo se señaló como el porcentaje de inhibición de la PTEC. El valor de CI₅₀ se calculó a partir del porcentaje de inhibición de la PTEC.

40

(4) Resultados

Los resultados del ensayo de la sal del compuesto de la presente invención se muestran en la Tabla 2.

N,° de Ejemplo	CI ₅₀ (nM)
1	35,2
2	30,8
3	39,3
4	22,3
5	28,5
6	17,8
7	21,3
8	22,7
9	11,6
10	13,0
11	28,9
12	27,8
13	58,4
14	38,2
15	38,0
16	28,5
17	10,0
18	18,9
19	22,9
20	289,3
21	279,1

5 La sal del compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad de inhibición de la PTEC en el presente ensayo y es útil como medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la colesterolemia HDL baja, la colesterolemia LDL alta, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria o similares.

(Ejemplo de Ensayo 2) Ensayo de actividad de inhibición de la PTEC (in vitro, a base de plasma))

(1) Preparación de la lipoproteína donadora

10 Se añadió NaBr al plasma humano y la densidad de la mezcla se ajustó a 1,125 y la mezcla se sometió a centrifugación en gradiente de densidad (40000 rpm, 40 horas) para retirar la fracción que tenía una densidad de menos de 1,125. Se añadió NaBr a la mezcla obtenida y la densidad de la mezcla se ajustó a 1,21 y la mezcla se sometió a centrifugación en gradiente de densidad (40000 rpm, 40 horas) para proporcionar la fracción que tenía la siguiente densidad: 1,125 < densidad < 1,21. La fracción obtenida se dializó con la solución de PBS La mezcla obtenida se señaló como la fracción HDL₃. Se tomaron fosfatidil colina (5 mg) y éster de colesterol marcado con [³H] (0,5 mCi; 0,5 ml) en un tubo de ensayo de vidrio y se secaron en una corriente de nitrógeno. Se añadió solución de PBS (500 µl) a la mezcla obtenida y la mezcla se mezcló durante 30 minutos con irradiación de ondas ultrasónicas. La fracción HDL₃ (1,75 mg) y el suero humano empobrecido en lipoproteínas (LPDS; 12 mg) se añadieron a la mezcla obtenida y la cantidad total de la mezcla se ajustó a 3,5 ml con la solución de PBS. La mezcla obtenida se incubó a 37 °C durante 48 horas. Se añadió NaBr a la mezcla obtenida y la densidad de la mezcla se ajustó a 1,063 y la mezcla se sometió a centrifugación en gradiente de densidad (40000 rpm, 18 horas) para retirar la fracción que tenía una densidad de menos de 1,063. Se añadió NaBr a la fracción obtenida y la densidad de la mezcla se ajustó a 1,21 y la mezcla se sometió a centrifugación en gradiente de densidad (40000 rpm, 40 horas) para proporcionar la fracción que tenía la siguiente densidad: 1,063 < densidad < 1,21. La fracción obtenida se dializó con la solución de PBS y la mezcla se señaló como la lipoproteína donadora.

(2) Medición de la actividad de inhibición de la PTEC

30 La proteína donadora descrita en (1) anteriormente (2 µl) y el compuesto de ensayo [solución de DMSO (concentración: 0,15, 0,5, 1,5, 5, 15, 50, 150 y 500°µM); 1,5 µl] se mezclaron con el plasma humano o el plasma (37 µl) recogido de ratones doble-transgénicos en los cuales se introdujeron los el gen de la PTEC humana y la Apo B humana (en lo sucesivo en el presente documento ratones Tg PTEC/apoB; *J. Lipid. Res.*, 1995, Vol. 36, págs.

1082-1091) y la mezcla se añadió a una placa de fondo en V de 96 pocillos (en total 40 µl). La mezcla se mezcló ligeramente y después se hizo reaccionar a 37 °C durante 2 horas. La placa de fondo en V de 96 pocillos se trasladó a hielo y se añadió un reactivo de precipitación [una solución mixta de cloruro de magnesio (200°mm) y sulfato de dextrano al 0,2 % [1/1 (v/v)]; 10 µl] a cada pocillo y después la mezcla se dejó reposar en hielo durante 15 minutos. La solución de reacción (40 µl) de cada pocillo se trasladó a una placa de filtro y se centrifugó a 1500 rpm durante 1 minuto. El filtrado que pasó a través del filtro se señaló como la fracción HDL y la fracción que quedó en el filtro se señaló como la fracción LDL y la radiactividad de cada fracción se midió con un contador de centelleo, respectivamente. La transferencia porcentual de éster de colesterol se calculó a partir de las radiactividades de la fracción HDL y de la fracción LDL antes y después de la reacción a 37 °C de acuerdo con la fórmula que se describe a continuación.

$$\text{Transferencia porcentual de éster de colesterol (\%)} = \left[\frac{\text{Radiactividad de la fracción LDL (después de la reacción)} - \text{Radiactividad de la fracción LDL (antes de la reacción)}}{\text{Radiactividad de la fracción LDL (antes de la reacción)} + \text{Radiactividad de la fracción LDL (después de la reacción)}} \right] \times 100$$

La disminución porcentual en la transferencia porcentual de ésteres de colesterol en el caso en el que se añadió el compuesto de ensayo en comparación con aquella en el caso en el que no se añadió el compuesto de ensayo se señaló como la inhibición porcentual de la PTEC. El valor de CI_{50} se calculó a partir de la inhibición porcentual de la PTEC.

La sal del compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad de inhibición de la PTEC en el presente ensayo y es útil como medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la colesterolemia HDL baja, la colesterolemia LDL alta, la arterioesclerosis, al cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria o similares.

(Ejemplo de Ensayo 3) Ensayo de actividad de inhibición de la PTEC (in vitro, fluorescencia, a base de plasma).

Se mezcló Reactivo A (73 µl) del Ensayo de actividad de la PTEC Ex vivo (RB-EVAK) fabricado por Roar Biomedical Inc. con Reactivo B (311 µl) del mismo para preparar Reactivo C. Se mezclaron 2,5 µl de Reactivo C con el plasma humano o el plasma recogido de ratones Tg PTEC/ApoB (46,5 µl) y la mezcla se añadió a una placa negra de 96 pocillos (Half Area, n.º 3694 fabricada por Corning). Se añadió el compuesto de ensayo [solución de DMSO (concentración: 0,15, 0,5, 1,5, 5, 15, 50, 150 y 500 µM); 1 µl] a cada pocillo y la mezcla se mezcló ligeramente. La mezcla se hizo reaccionar durante 90 minutos en un baño termostático a 37 °C y la intensidad de fluorescencia de la muestra de cada pocillo se midió (longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda de fluorescencia: 530 nm) con un lector de placas de fluorescencia (fabricado por LJL Biosystems; Analyst HT). La intensidad de fluorescencia en la reacción que usó el plasma de los ratones de tipo silvestre se restó como blanco y la disminución porcentual en la intensidad de la fluorescencia en el caso en el que se añadió el compuesto de ensayo en comparación con aquella en el caso en el que no se añadió el compuesto de ensayo se señaló como la inhibición porcentual de la PTEC. El valor de CI_{50} se calculó a partir de la inhibición porcentual de la PTEC.

La sal del compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad de inhibición de la PTEC en el presente ensayo y es útil como medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la colesterolemia HDL baja, la colesterolemia LDL alta, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria o similares.

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

(1) Administración del compuesto)

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

((2) Medición del contenido de colesterol en plasma

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

(3) Medición del contenido de colesterol HDL y colesterol no HDL

El perfil de lipoproteínas se analizó mediante HPLC (columna: Lipopropack XL, fabricada por Tosoh Corp.). El contenido de colesterol HDL y de colesterol no HDL se calculó de acuerdo con la fórmula de cálculo que se describe a continuación.

$$\text{Contenido de colesterol HDL} = \text{Contenido de colesterol en plasma} \times \left(\frac{\text{área del pico del colesterol HDL}}{\text{suma de cada área de pico}} \right)$$

$$\text{Contenido de colesterol no HDL} = \text{Contenido de colesterol en plasma} \times \left(\frac{\text{área del pico del colesterol no HDL}}{\text{suma de cada área de pico}} \right)$$

(4) Preparación de la lipoproteína donadora

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

(5) Medición de la actividad de inhibición de la PTEC (fluorescencia, ex vivo)

Se mezclaron Reactivo A (73 µl) y Reactivo B (311 µl) del Ensayo de actividad de la PTEC Ex vivo (RB-EVAK) de Roar Biomedical Inc. para preparar Reactivo C. Se añadieron 1 µl de Reactivo C y el plasma (19 µl) recogido de los animales de ensayo a una placa de fondo redondo de 384 pocillos negra (n.º 3676 fabricada por Corning). La mezcla se hizo reaccionar en un baño termostático a 37 °C durante 90 minutos y la intensidad de fluorescencia de la muestra de cada pocillo se midió (longitud de onda de excitación: 485 nm; longitud de onda de fluorescencia: 530 nm) con un lector de placas de fluorescencia (fabricado por LJL Biosystems: Analyst HT). La intensidad de fluorescencia en la reacción que usó el plasma de los ratones de tipo silvestre se restó como blanco y la disminución porcentual en la intensidad de la fluorescencia en el caso en el que se añadió el compuesto de ensayo en comparación con aquella en el caso en el que no se añadió el compuesto de ensayo se señaló como la inhibición porcentual de la PTEC.

La sal del compuesto de la presente invención tiene una excelente actividad de inhibición de la PTEC, una acción de aumento en la concentración de colesterol HDL o una acción de disminución de la concentración de colesterol LDL en el presente ensayo y es útil como medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la colesterolemia HDL baja, la colesterolemia LDL alta, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria o similares.

(Ejemplo de Formulación 1) Cápsula dura

Se cargaron sal en polvo del compuesto del Ejemplo (100 mg), lactosa (150 mg), celulosa (50 mg) y estearato de magnesio (6 mg) en una cápsula de gelatina dura de dos partes convencional para preparar una cápsula dura y la dura se lavó y después se secó.

(Ejemplo de formulación 2) Cápsula blanda

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

(Ejemplo de formulación 3) Comprimido

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

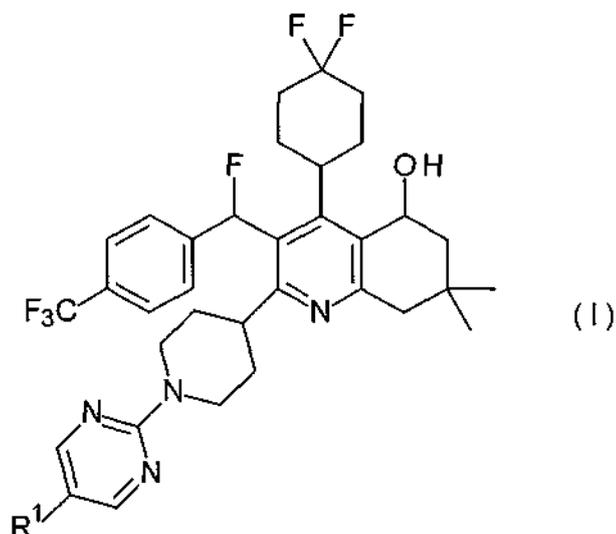
Aplicabilidad Industrial

La sal del compuesto representado por la fórmula general (I) o (I-1) de la presente invención tiene excelentes propiedades en términos de la actividad de inhibición de la PTEC, la acción de aumento de la concentración de colesterol HDL, la acción de disminución de la concentración de colesterol LDL, el rápido inicio del efecto farmacológico, el efecto farmacológico prolongado, la estabilidad física, la solubilidad, la capacidad de absorción oral, la concentración en sangre, la permeabilidad de la membrana celular, la estabilidad metabólica, la migración tisular, la biodisponibilidad (BD), la interacción fármaco-fármaco, la toxicidad o similares, y es útil como medicamento para un animal de sangre caliente (en particular, para un ser humano). El medicamento descrito anteriormente es un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de, preferentemente, la dislipidemia, la hipercolesterolemia, la colesterolemia HDL baja, la colesterolemia LDL alta, la hipertrigliceridemia, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica, la cardiopatía coronaria (incluyendo la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio, la angina de

- 5 pecho, la isquemia cardiaca, los trastornos cardiovasculares y la reestenosis relacionada con la angioplastia), la enfermedad cerebrovascular (incluyendo el ictus y el infarto cerebral), la enfermedad vascular periférica (incluyendo la complicaciones vasculares de la diabetes) o la obesidad, más preferentemente la dislipidemia, la colesterolemia HDL baja, la colesterolemia LDL alta, la arterioesclerosis, la cardiopatía arterioesclerótica o la cardiopatía coronaria, más preferentemente la dislipidemia, la colesterolemia HDL baja, la arterioesclerosis o la cardiopatía coronaria e incluso más preferentemente la colesterolemia HDL baja o la arterioesclerosis.

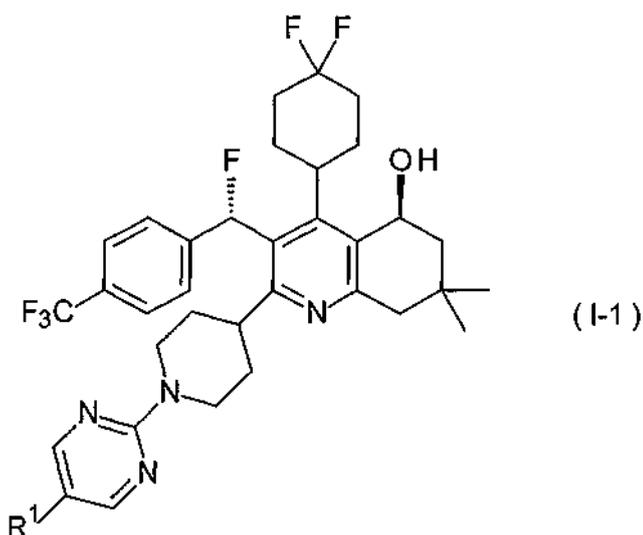
REIVINDICACIONES

1. Una sal formada a partir de un compuesto representado por la fórmula general (I):



5 en la que R¹ representa un grupo (2S)-2,3-dihidroxi-propiloxi, un grupo (2R)-2,3-dihidroxi-propiloxi, un grupo 3-hidroxi-3-metilbutoxi, un grupo 3-(metilsulfonyl)propoxi, un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi, un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi o un grupo 3-carboxifenilo, y un ácido seleccionado entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido maleico.

10 2. La sal del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se forma a partir de un compuesto representado por la fórmula general (I-1):



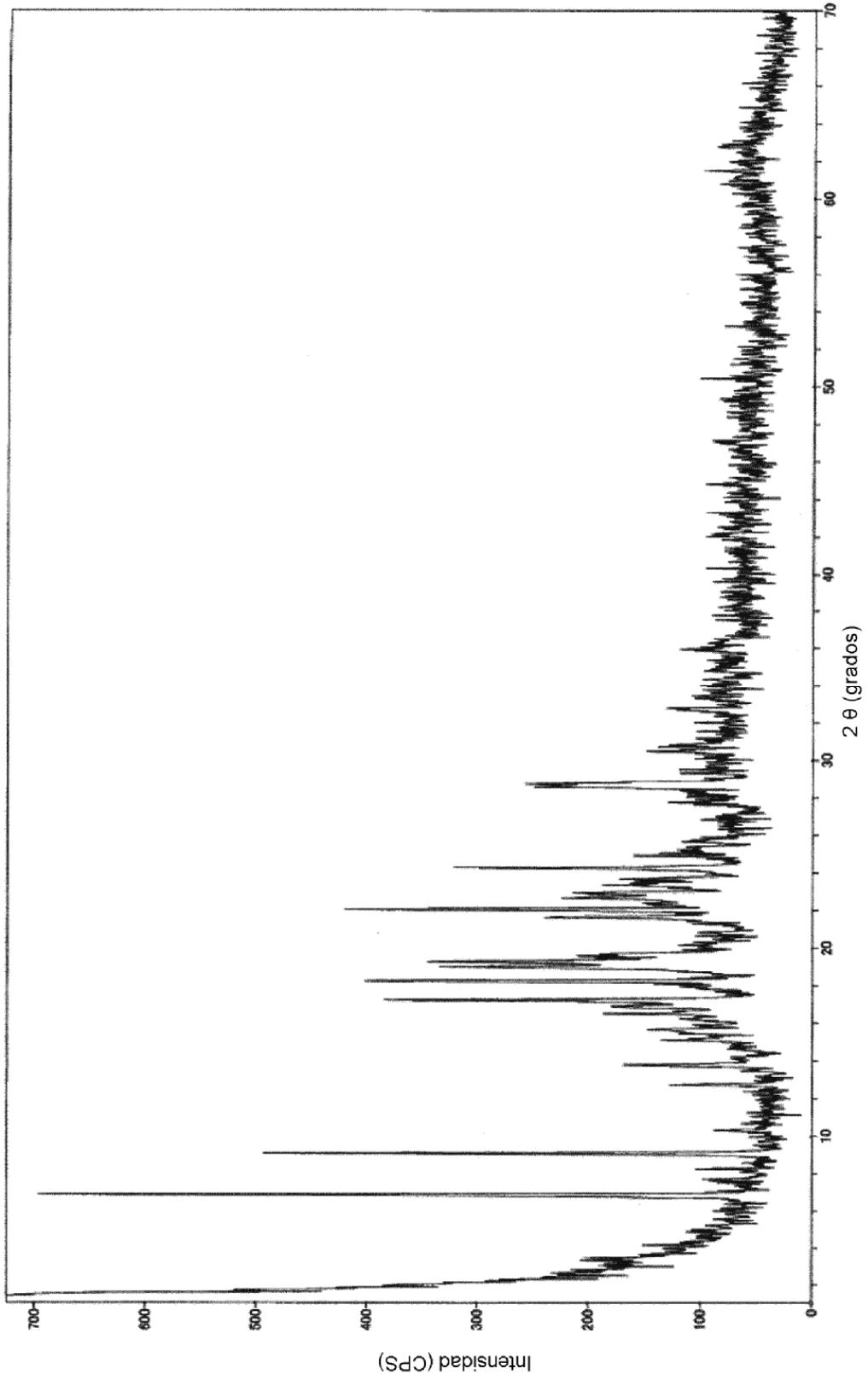
15 en la que R¹ representa un grupo (2S)-2,3-dihidroxi-propiloxi, un grupo (2R)-2,3-dihidroxi-propiloxi, un grupo 3-hidroxi-3-metilbutoxi, un grupo 3-(metilsulfonyl)propoxi, un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi, un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi o un grupo 3-carboxifenilo, y un ácido seleccionado entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido succínico, ácido fumárico y ácido maleico.

20 3. La sal del compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en la que R¹ es un grupo (2S)-2,3-dihidroxi-propiloxi.

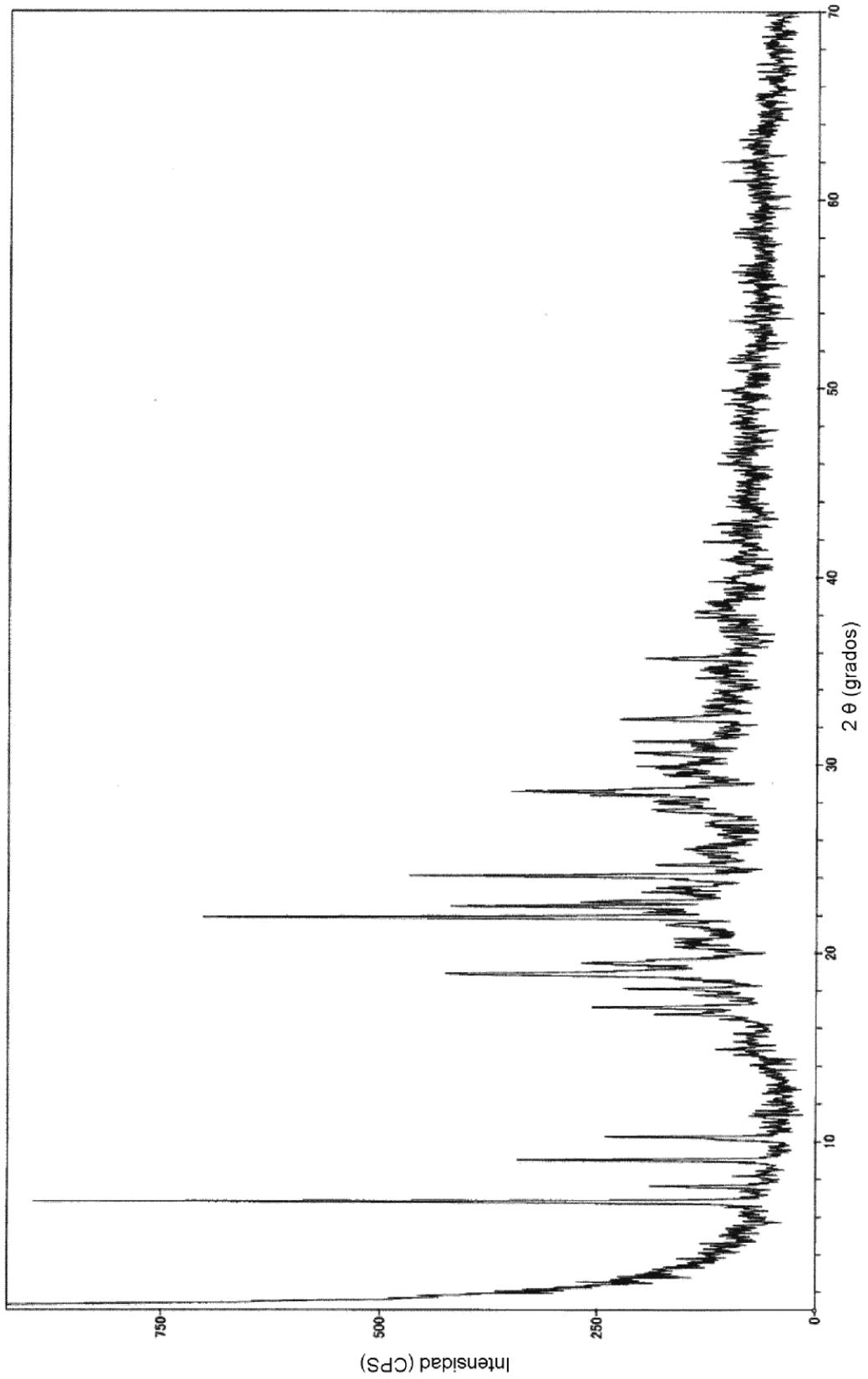
4. La sal del compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en la que R¹ es un grupo (2R)-2,3-dihidroxi-propiloxi.

5. La sal del compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en la que R¹ es un grupo 3-hidroxi-3-metilbutoxi.
6. La sal del compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en la que R¹ es un grupo 3-(metilsulfonyl)propoxi.
- 5 7. La sal del compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en la que R¹ es un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi.
8. La sal del compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en la que R¹ es un grupo 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi.
- 10 9. La sal del compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en la que R¹ es un grupo 3-carboxifenilo.
10. Una composición farmacéutica que comprende la sal del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 como principio activo.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, hipercolesterolemia, colesterolemia HDL baja, colesterolemia LDL alta, hipertrigliceridemia, arterioesclerosis, cardiopatía arterioesclerótica, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica u obesidad.
- 15 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, colesterolemia HDL baja, arterioesclerosis o cardiopatía coronaria.
13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento o profilaxis de dislipidemia.
- 20 14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento o profilaxis de colesterolemia HDL baja.
15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento o profilaxis de arterioesclerosis.
- 25 16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad provocada por una disminución en la concentración en sangre del colesterol HDL.
17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad provocada por un aumento en la concentración en sangre de colesterol LDL.
- 30 18. La sal del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una enfermedad.
19. La sal del compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en la que la enfermedad es dislipidemia, hipercolesterolemia, colesterolemia HDL baja, colesterolemia LDL alta, hipertrigliceridemia, arterioesclerosis, cardiopatía arterioesclerótica, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica u obesidad.
- 35 20. La sal del compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en la que la enfermedad es dislipidemia, colesterolemia HDL baja, arterioesclerosis o cardiopatía coronaria.
21. La sal del compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en la que la enfermedad es dislipidemia.
22. La sal del compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en la que la enfermedad es colesterolemia HDL baja.
- 40 23. La sal del compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en la que la enfermedad es arterioesclerosis.

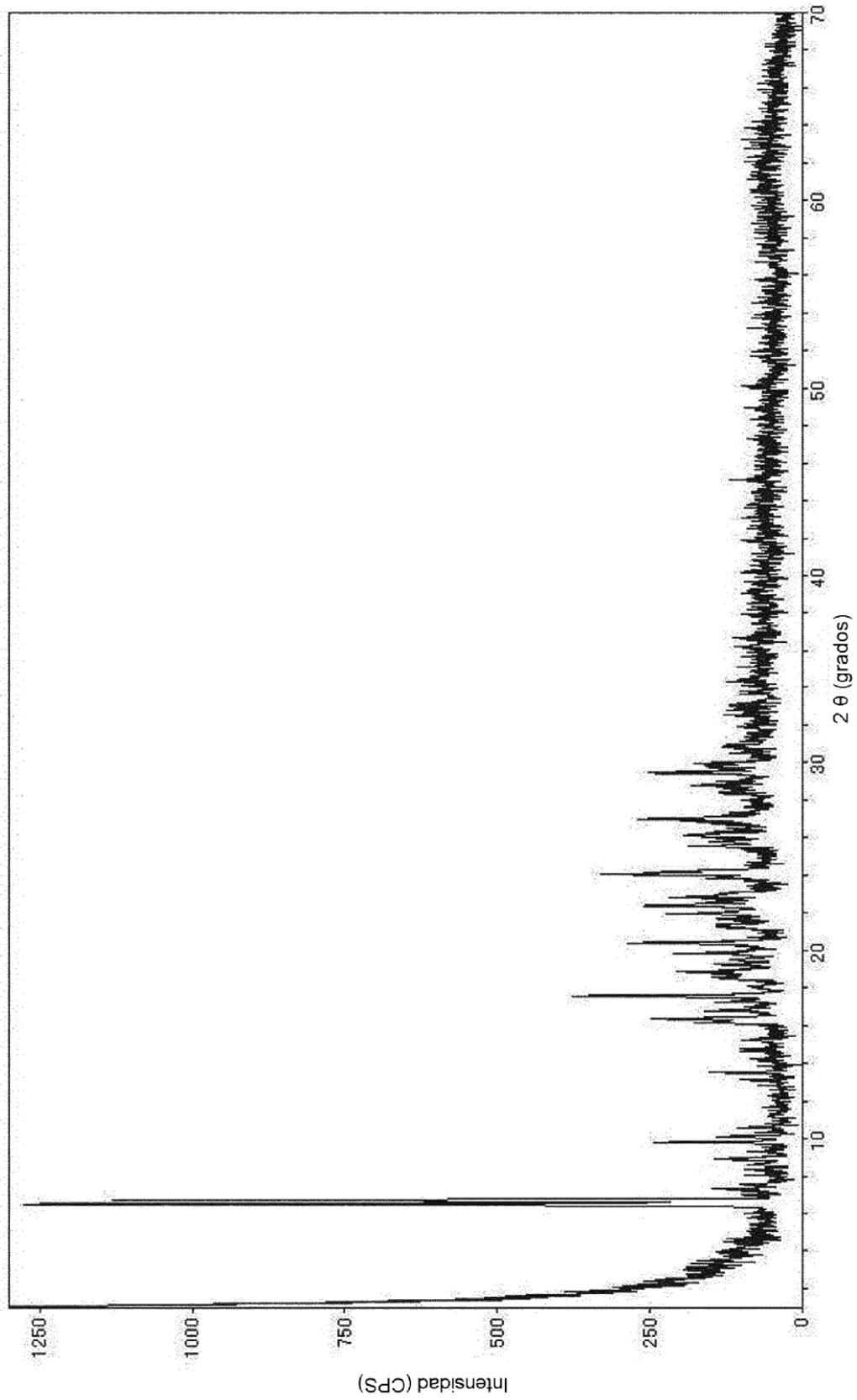
[Figura 1]



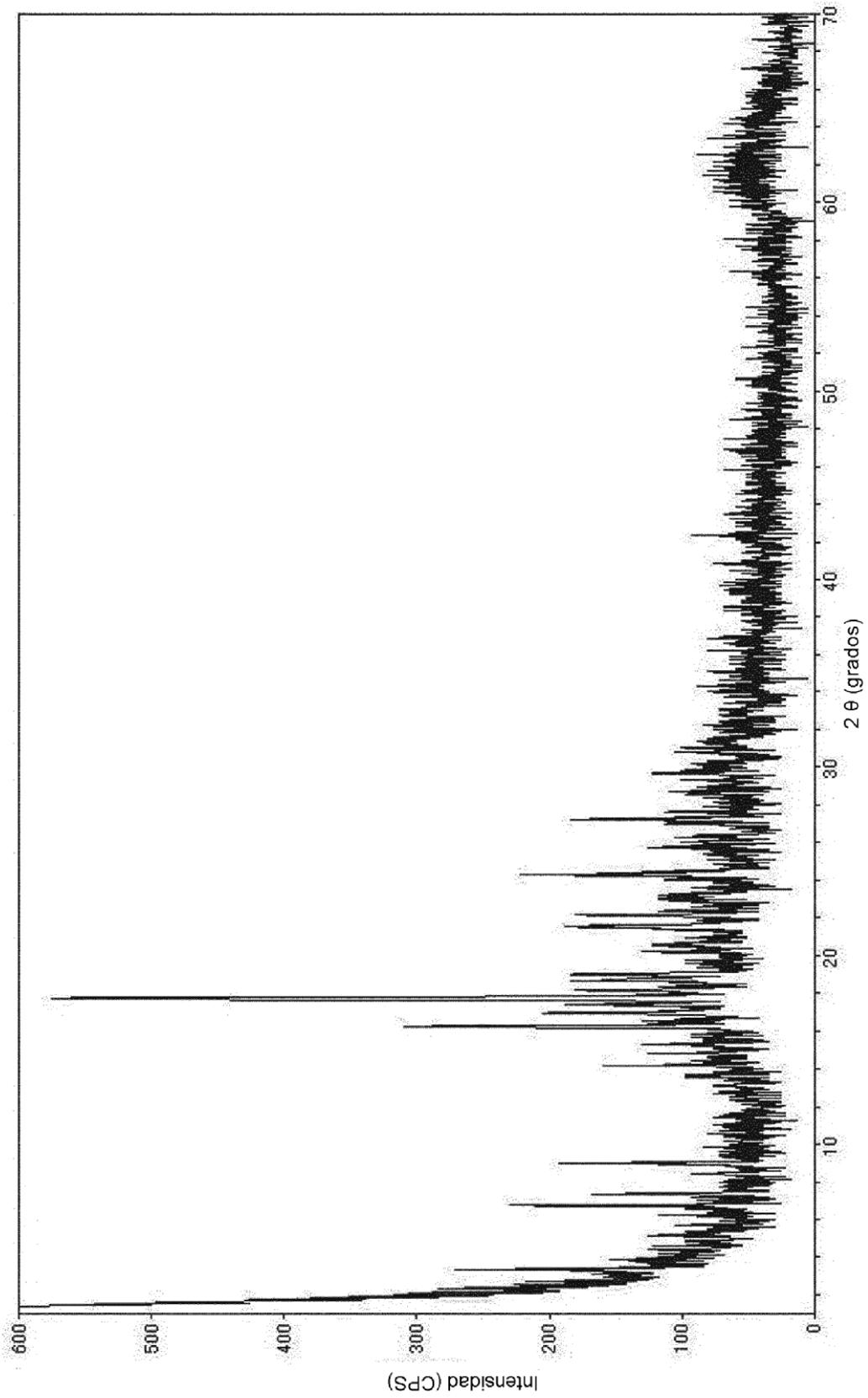
[Figura 2]



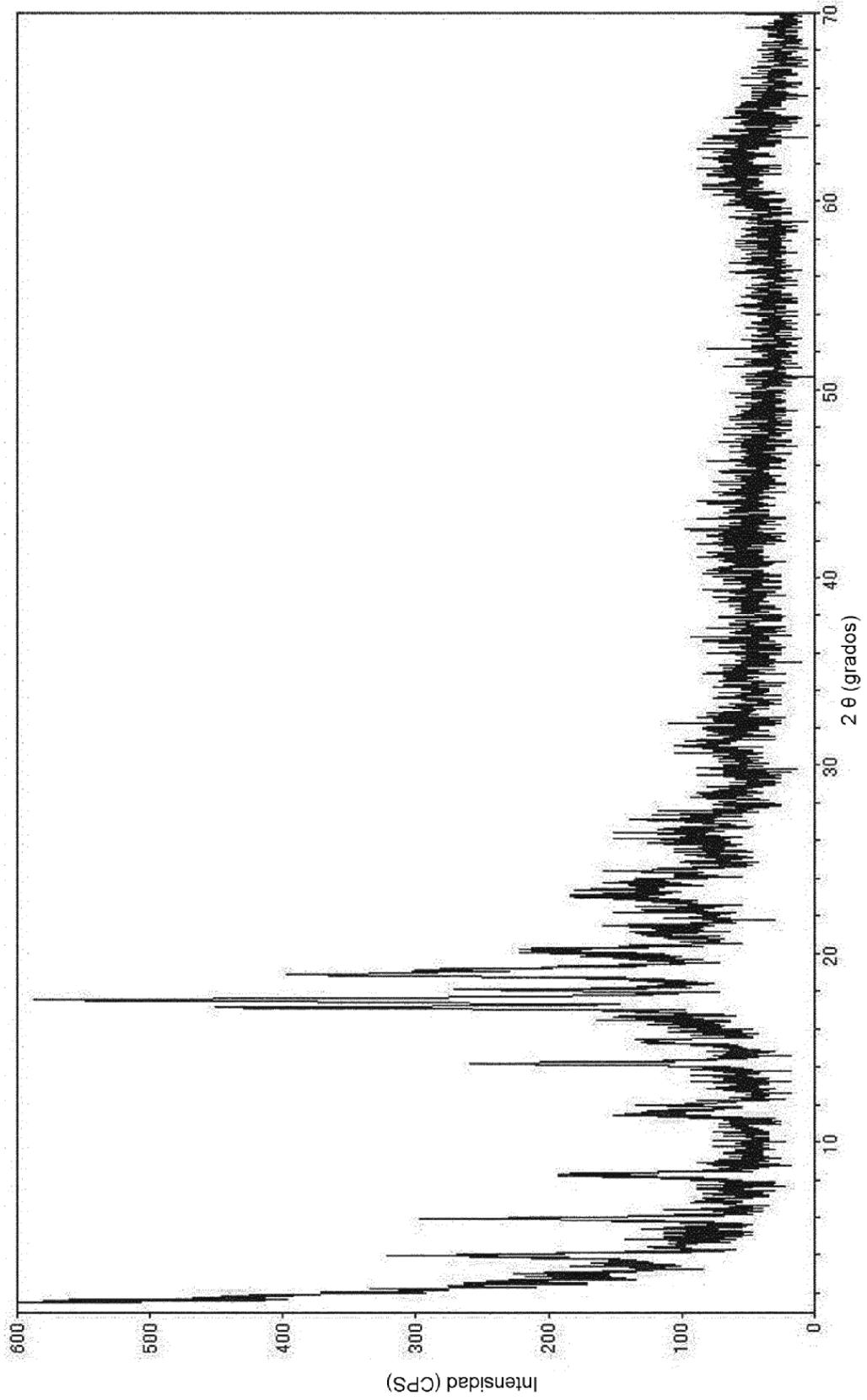
[Figura 3]



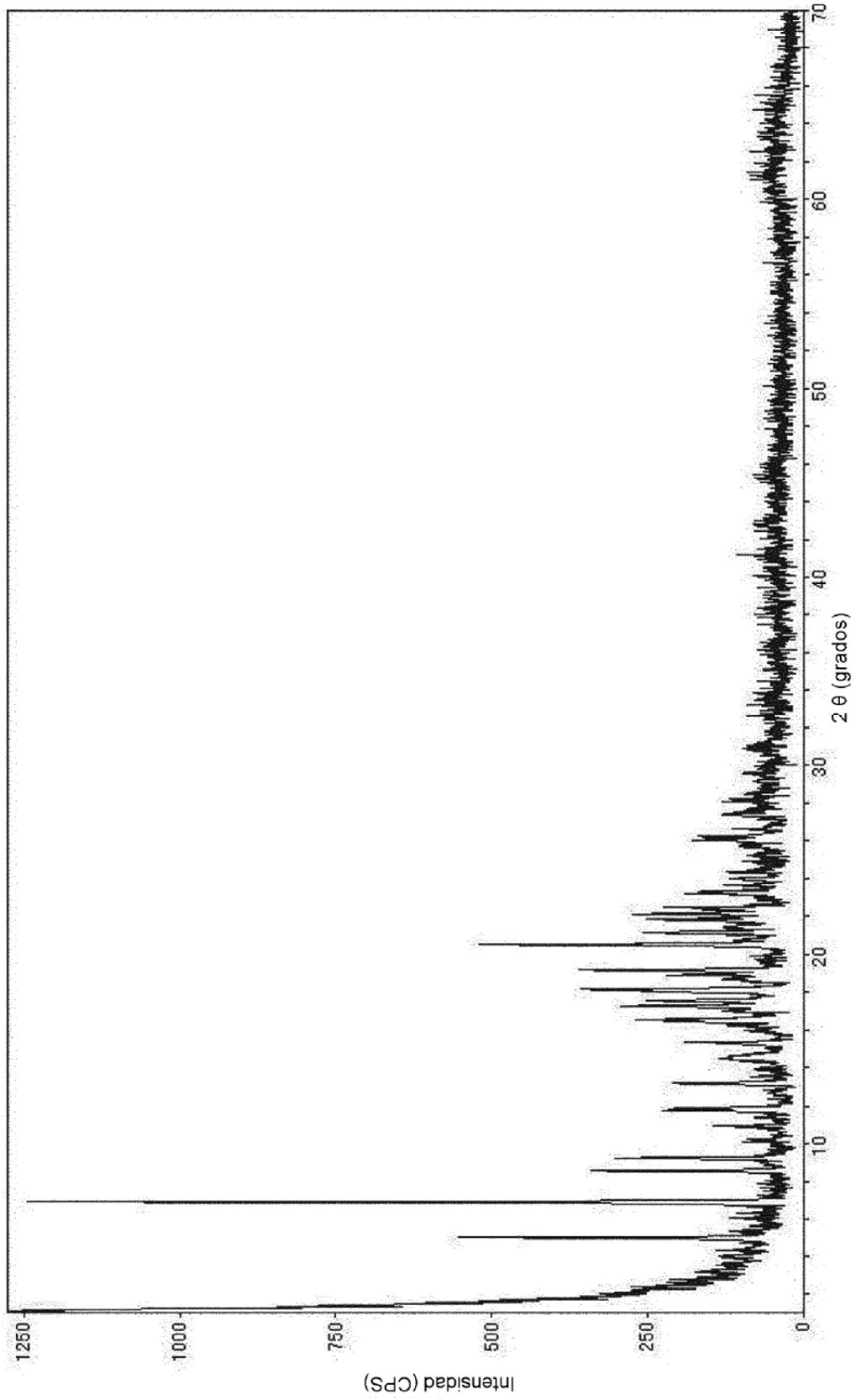
[Figura 4]



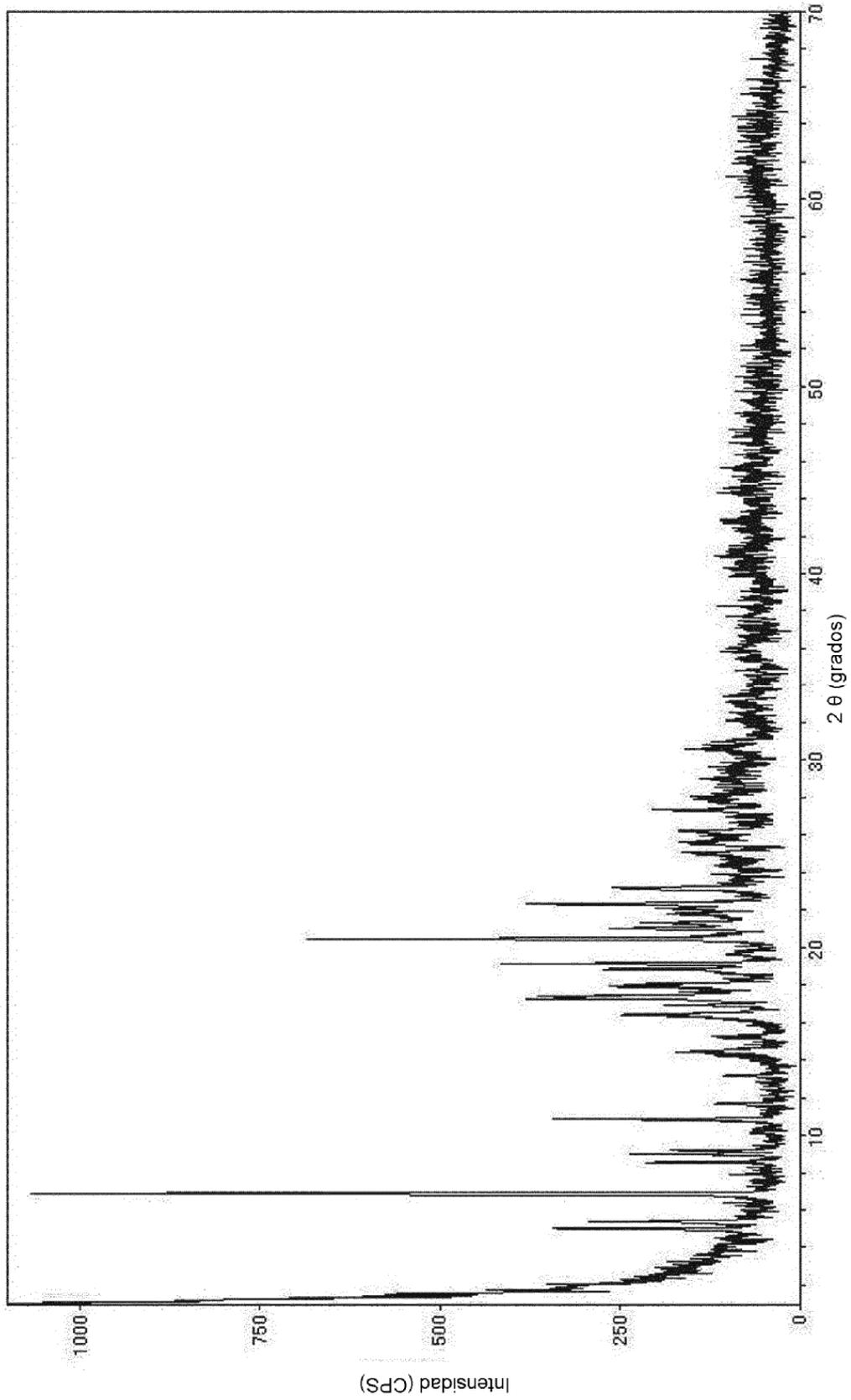
[Figura 5]



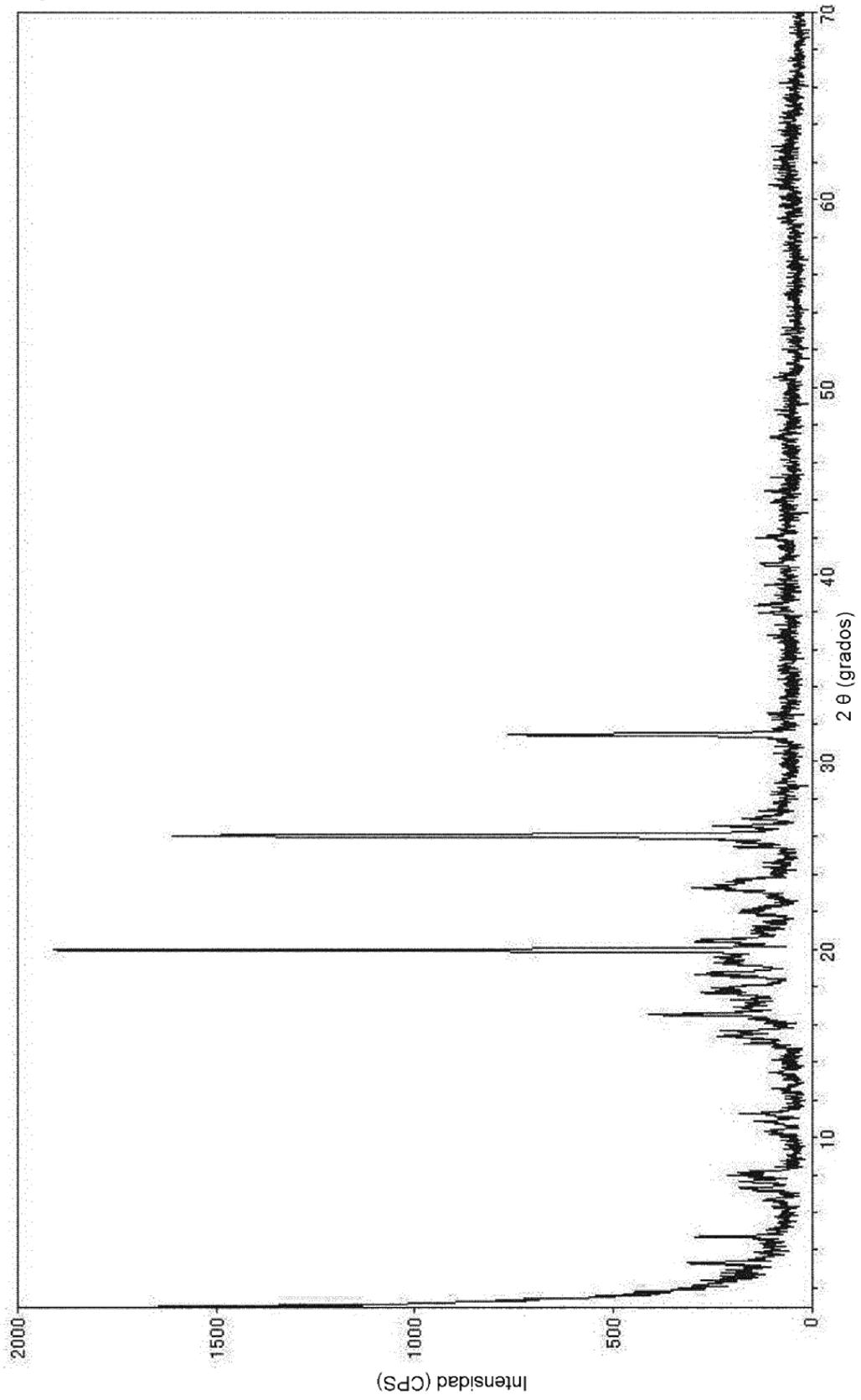
[Figura 6]



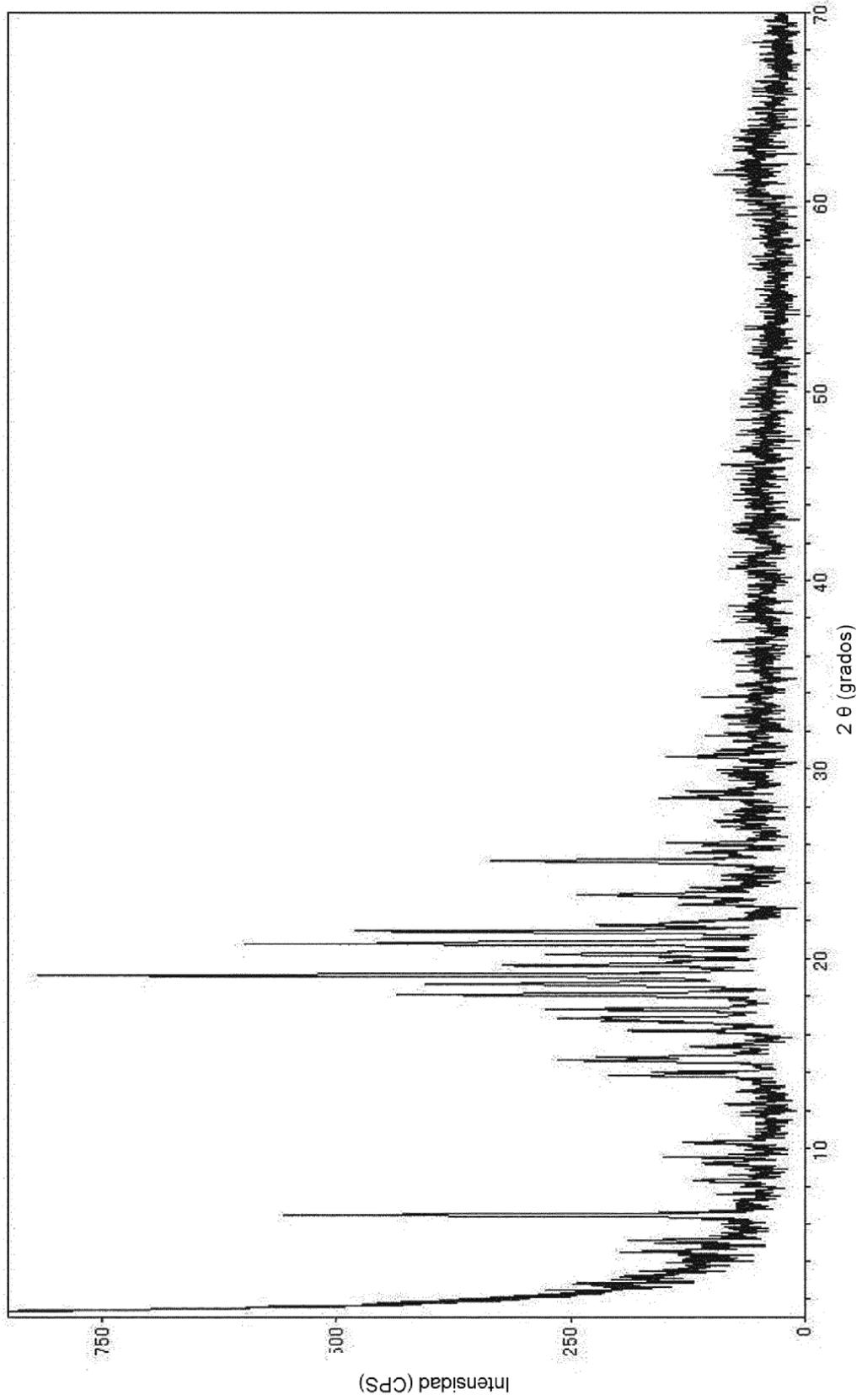
[Figura 7]



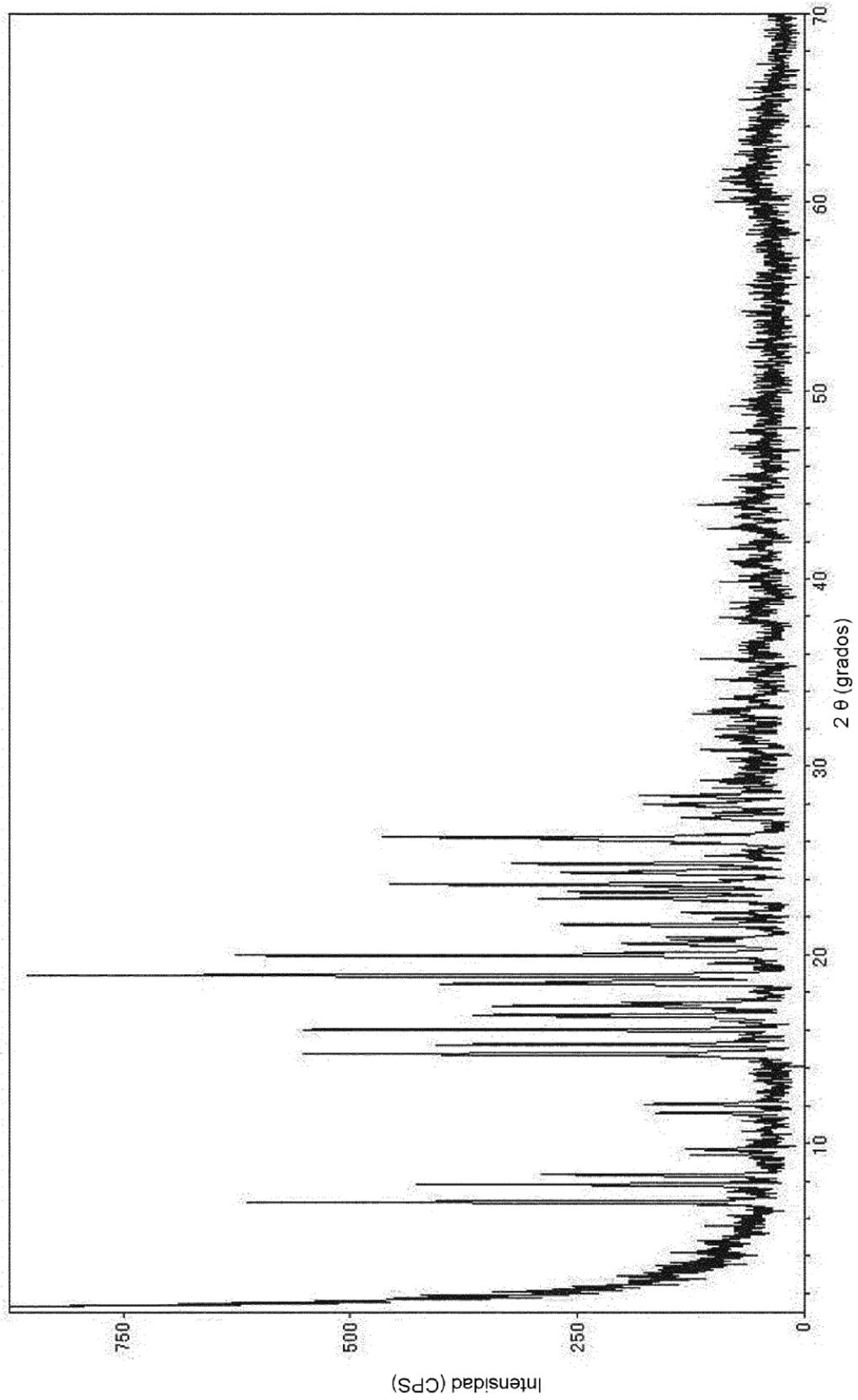
[Figura 8]



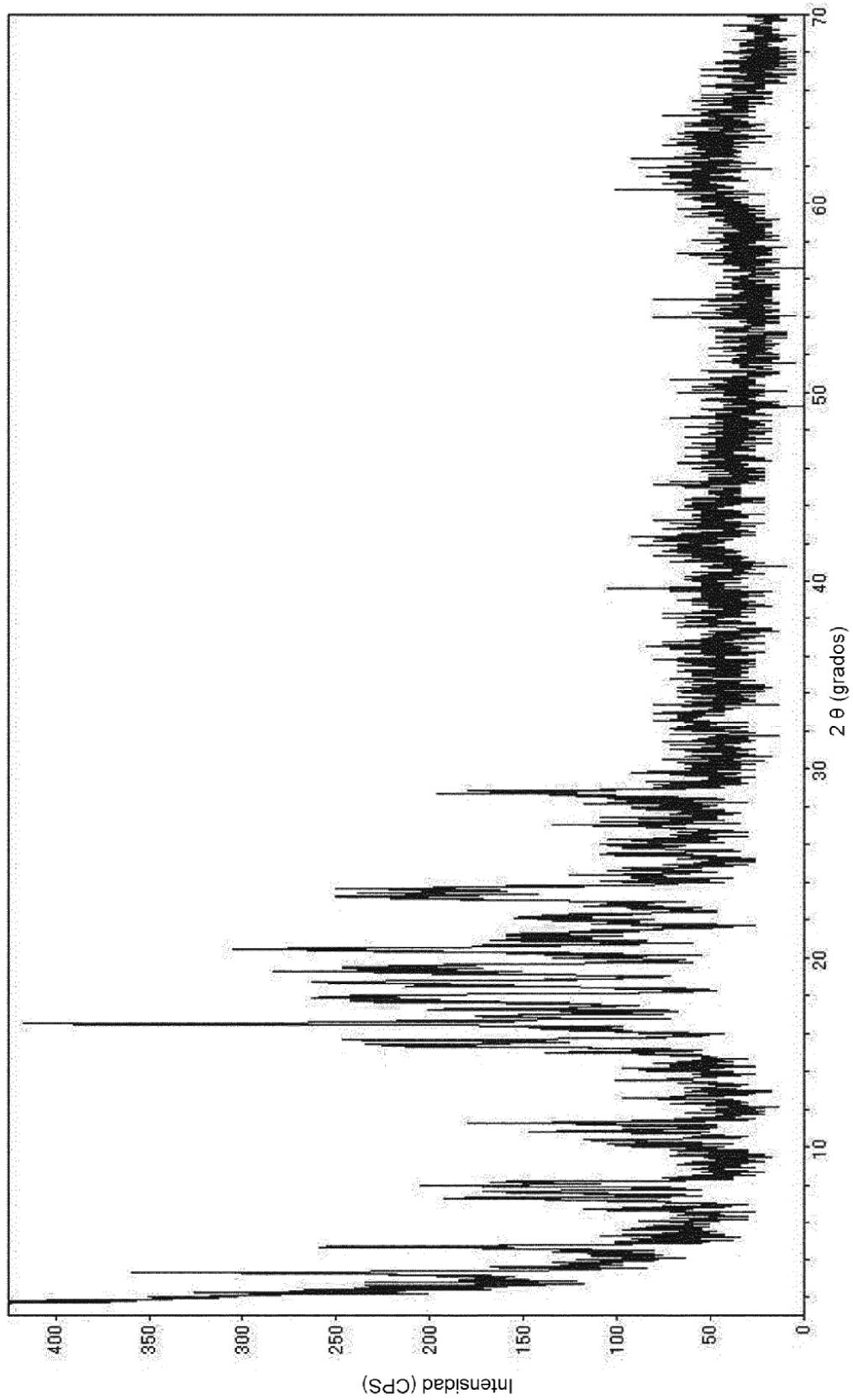
[Figura 9]



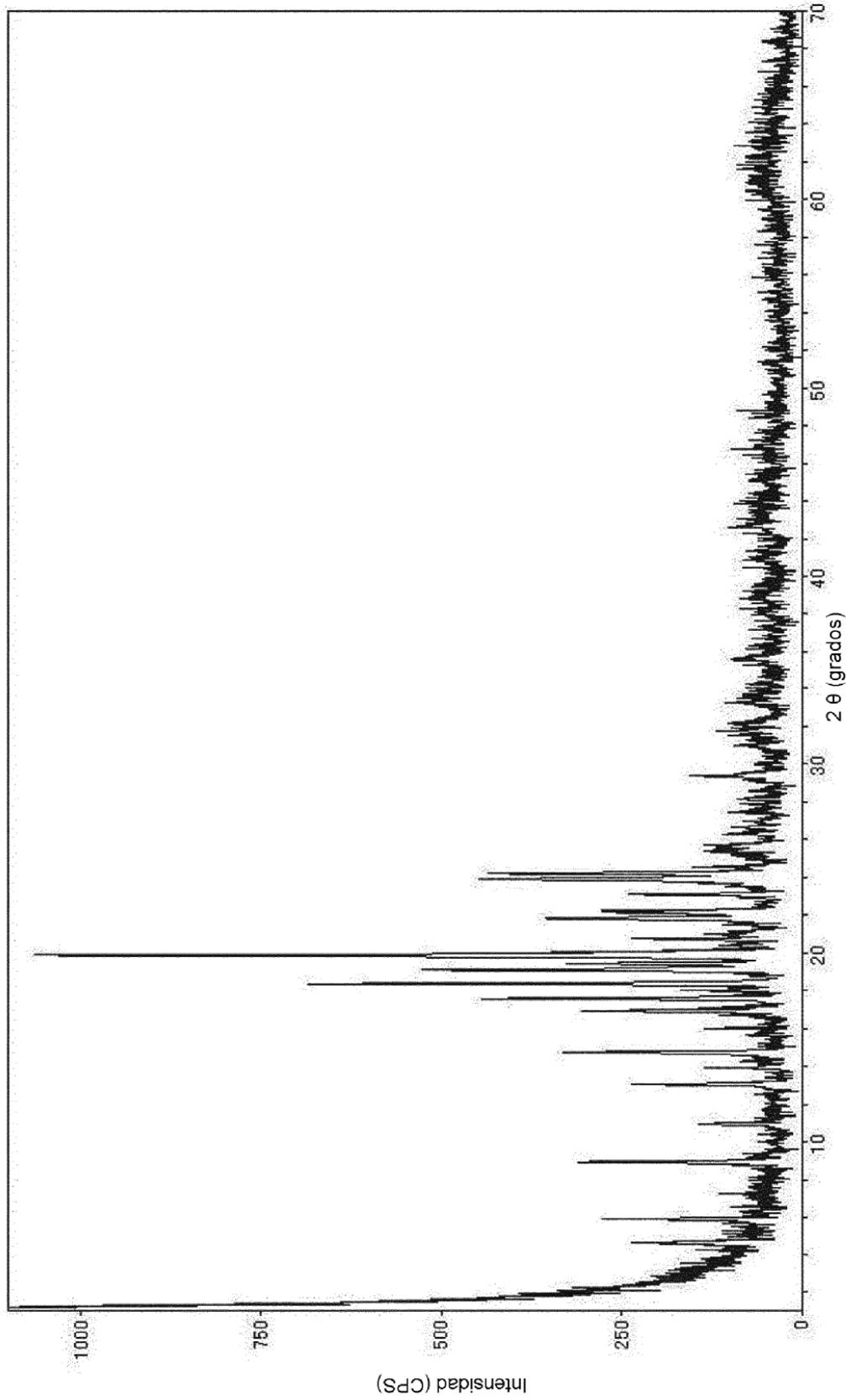
[Figura 10]



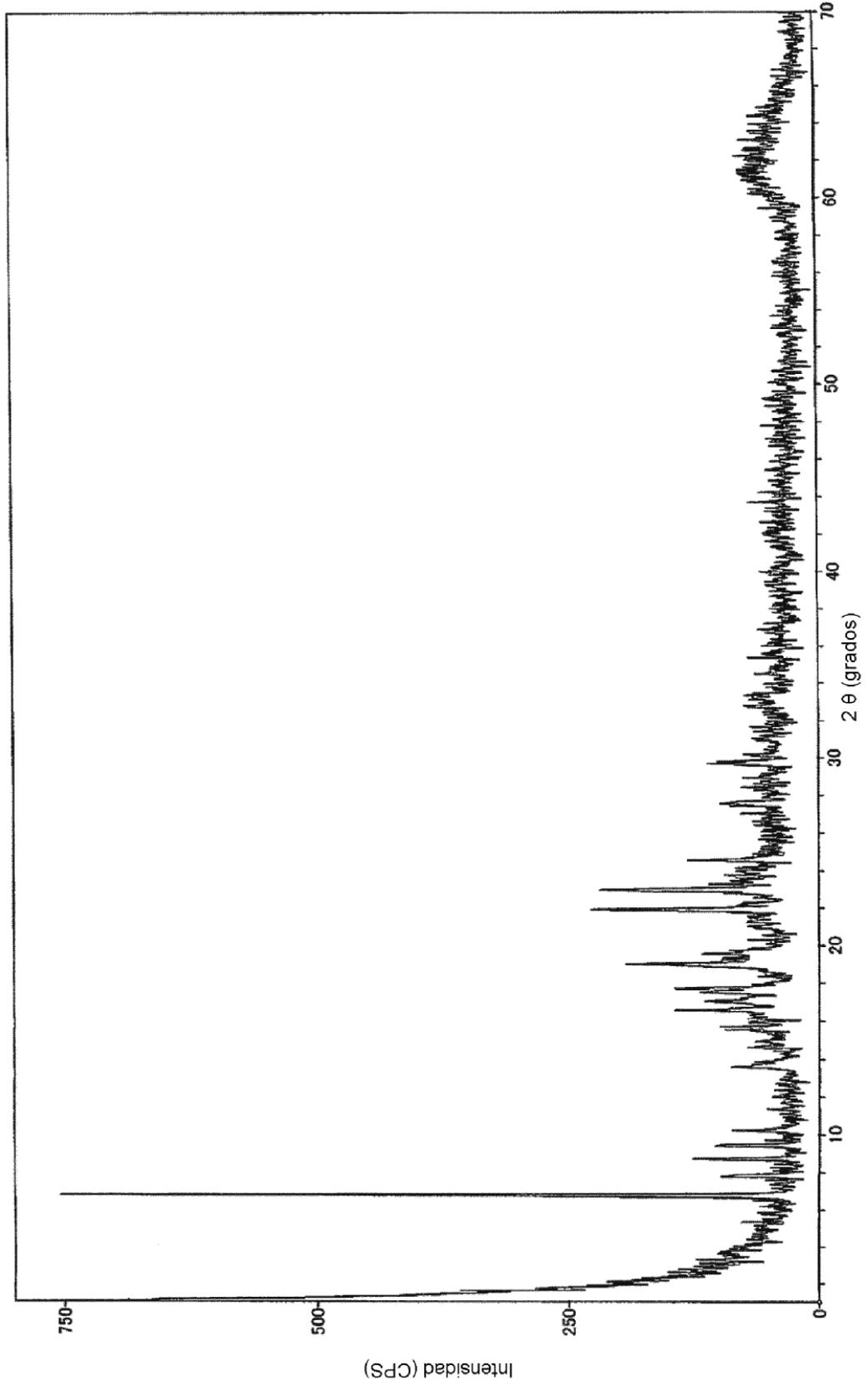
[Figura 11]



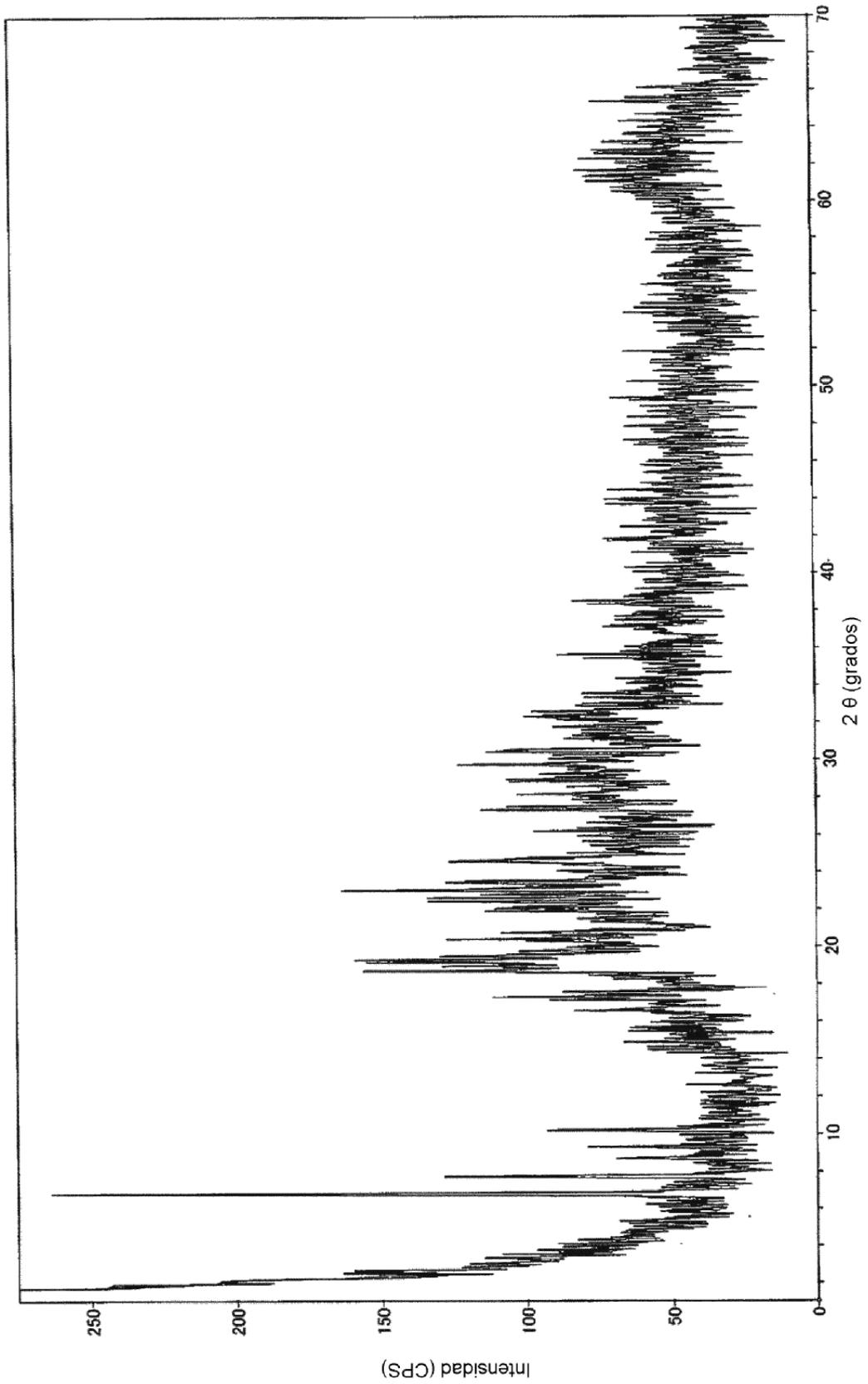
[Figura 12]



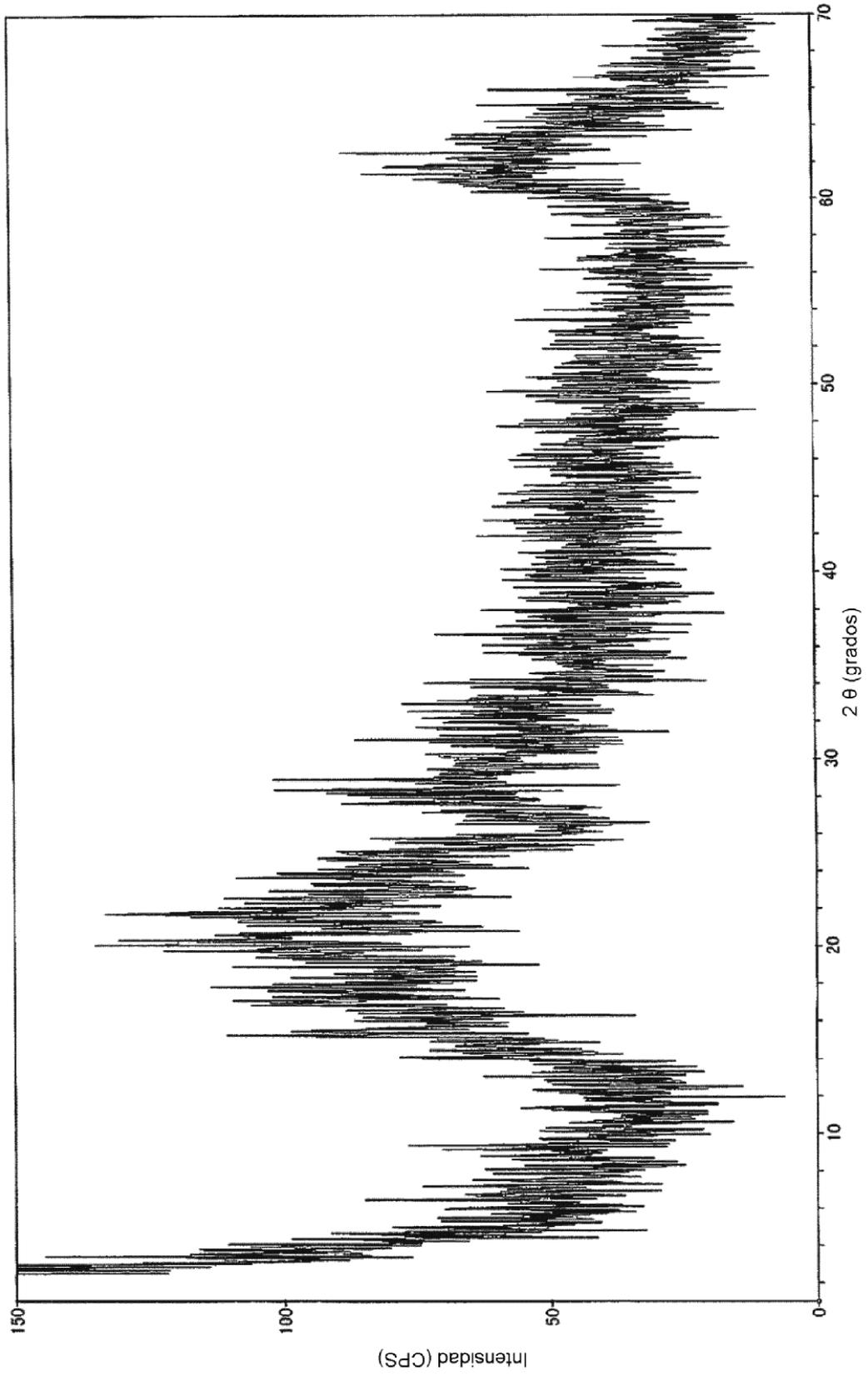
[Figura 13]



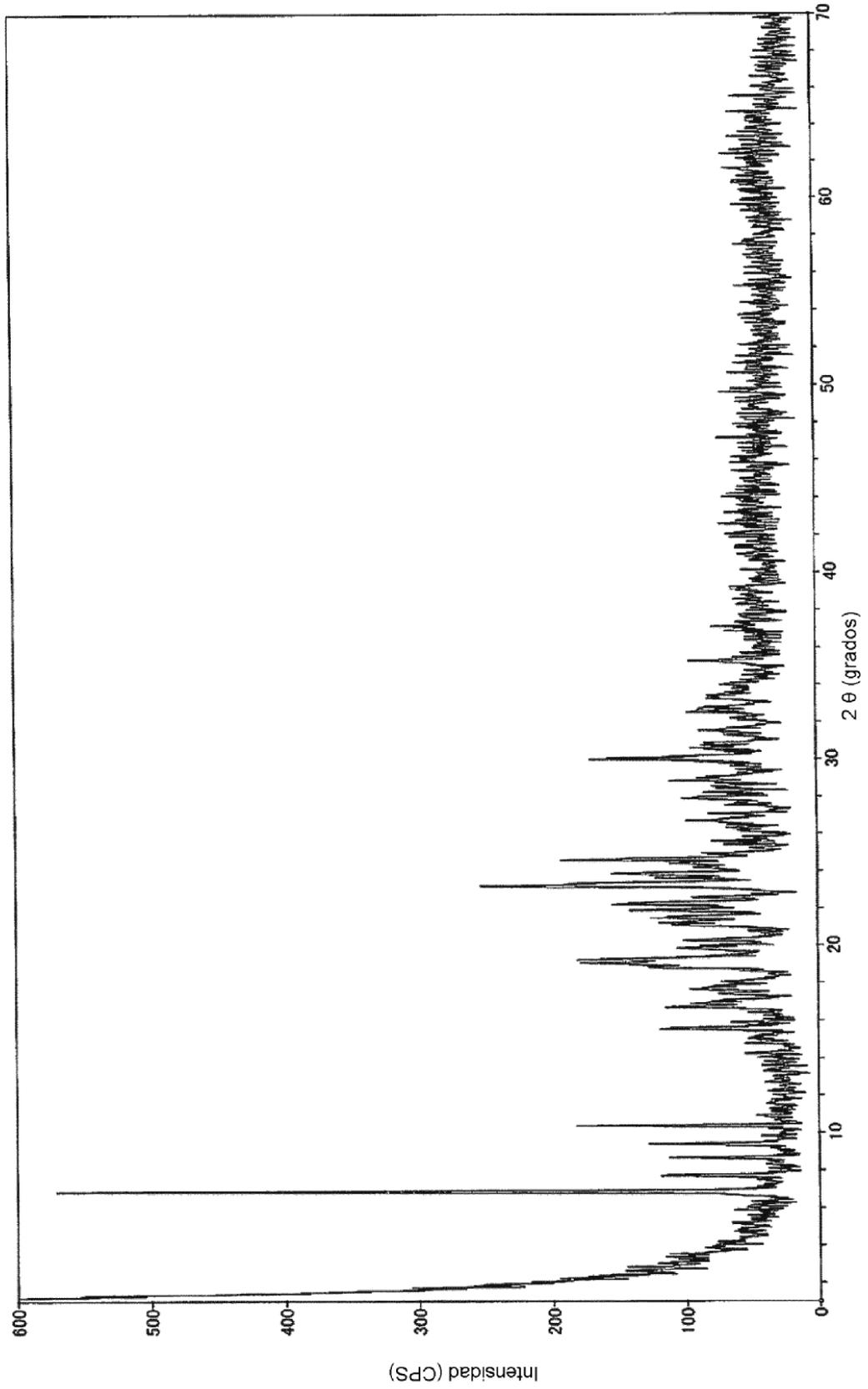
[Figura 14]



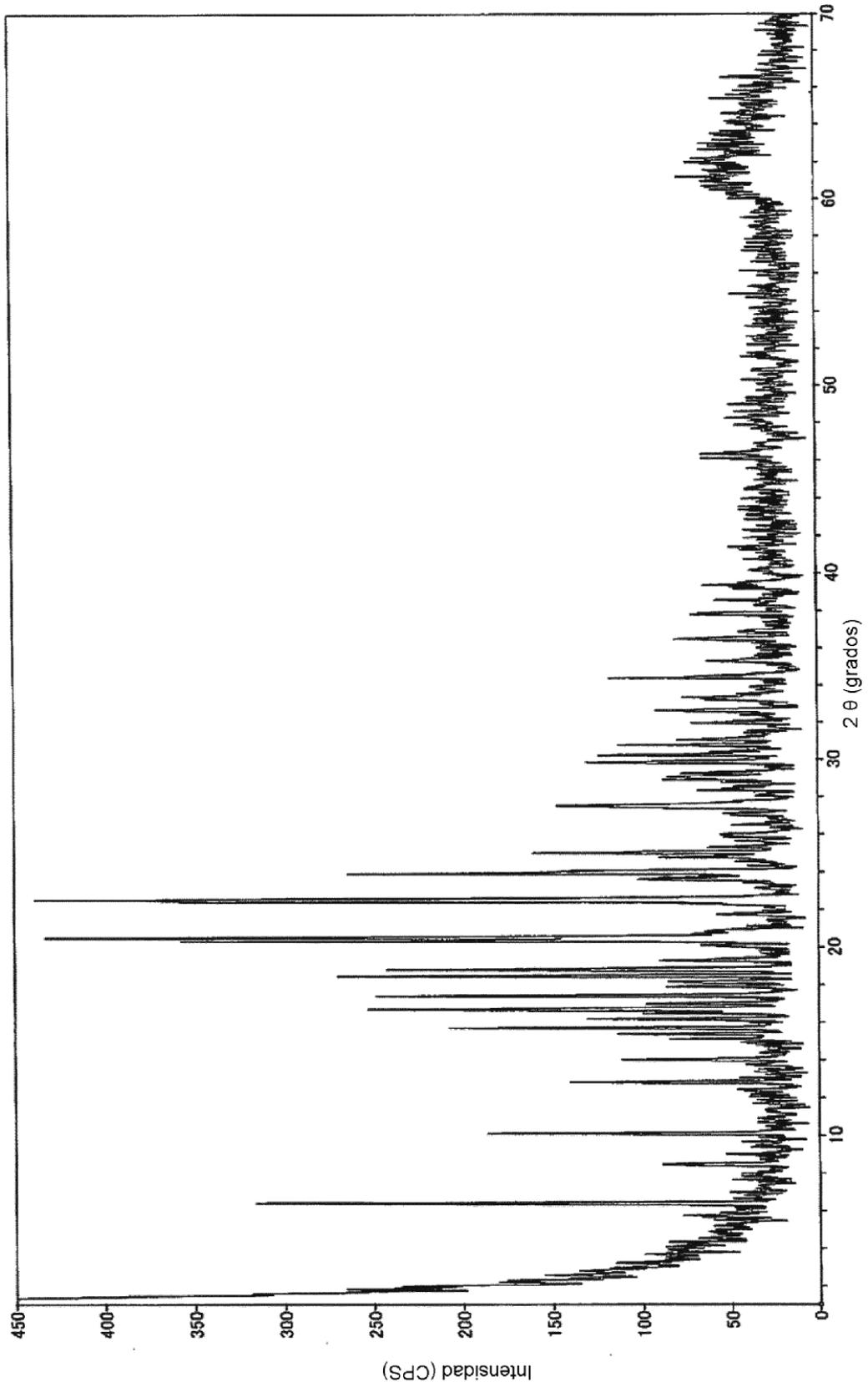
[Figura 15]



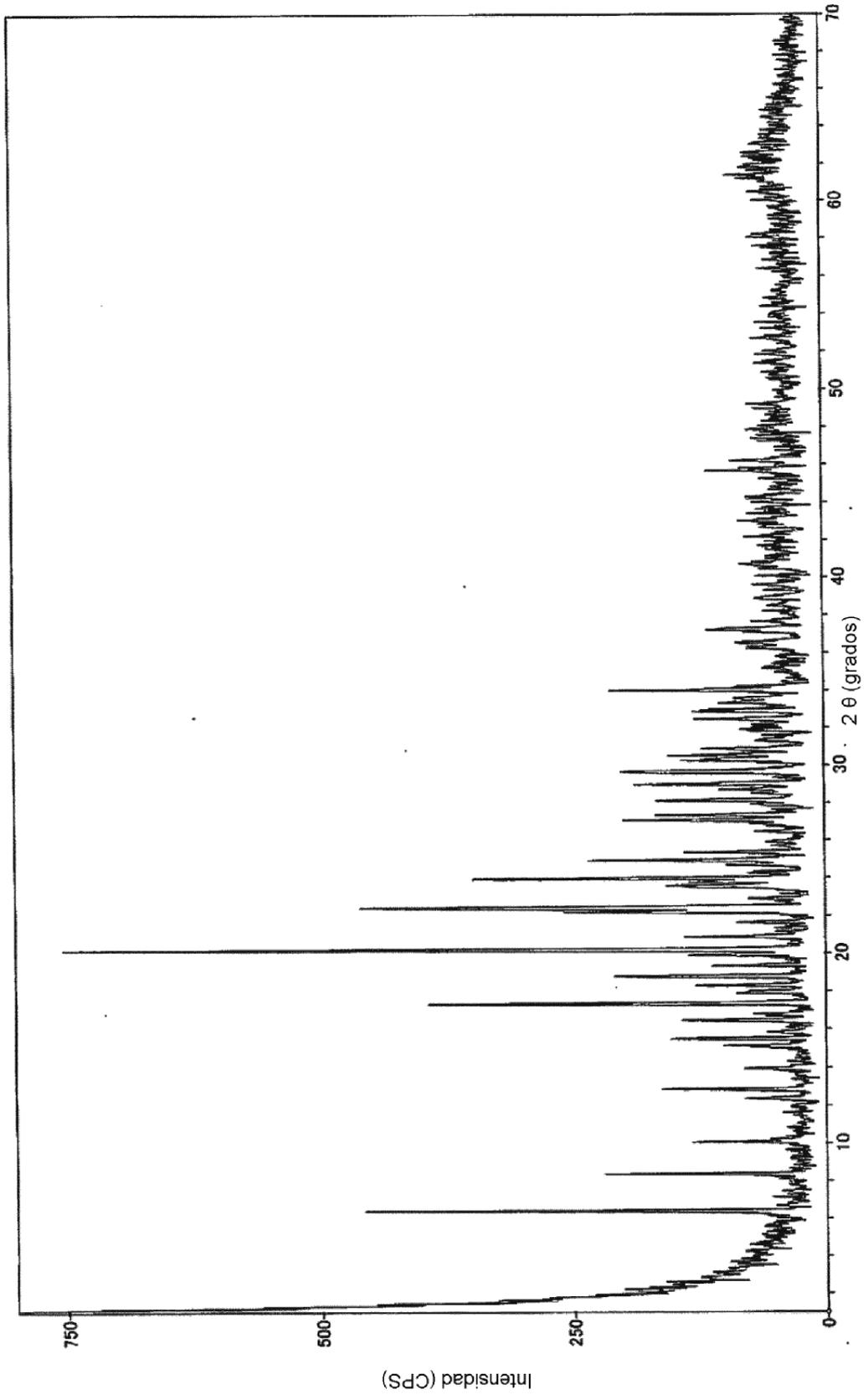
[Figura 16]



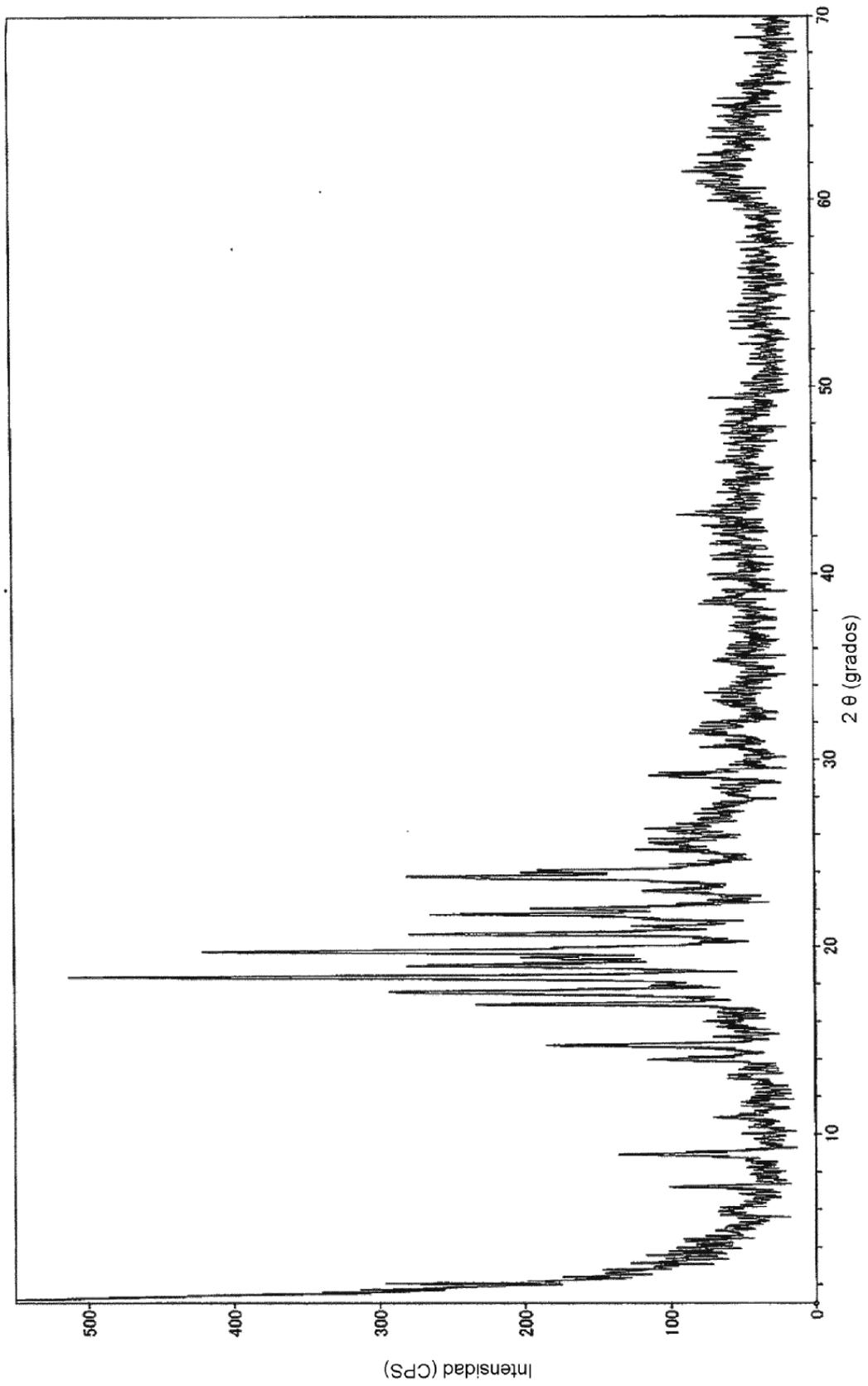
[Figura 17]



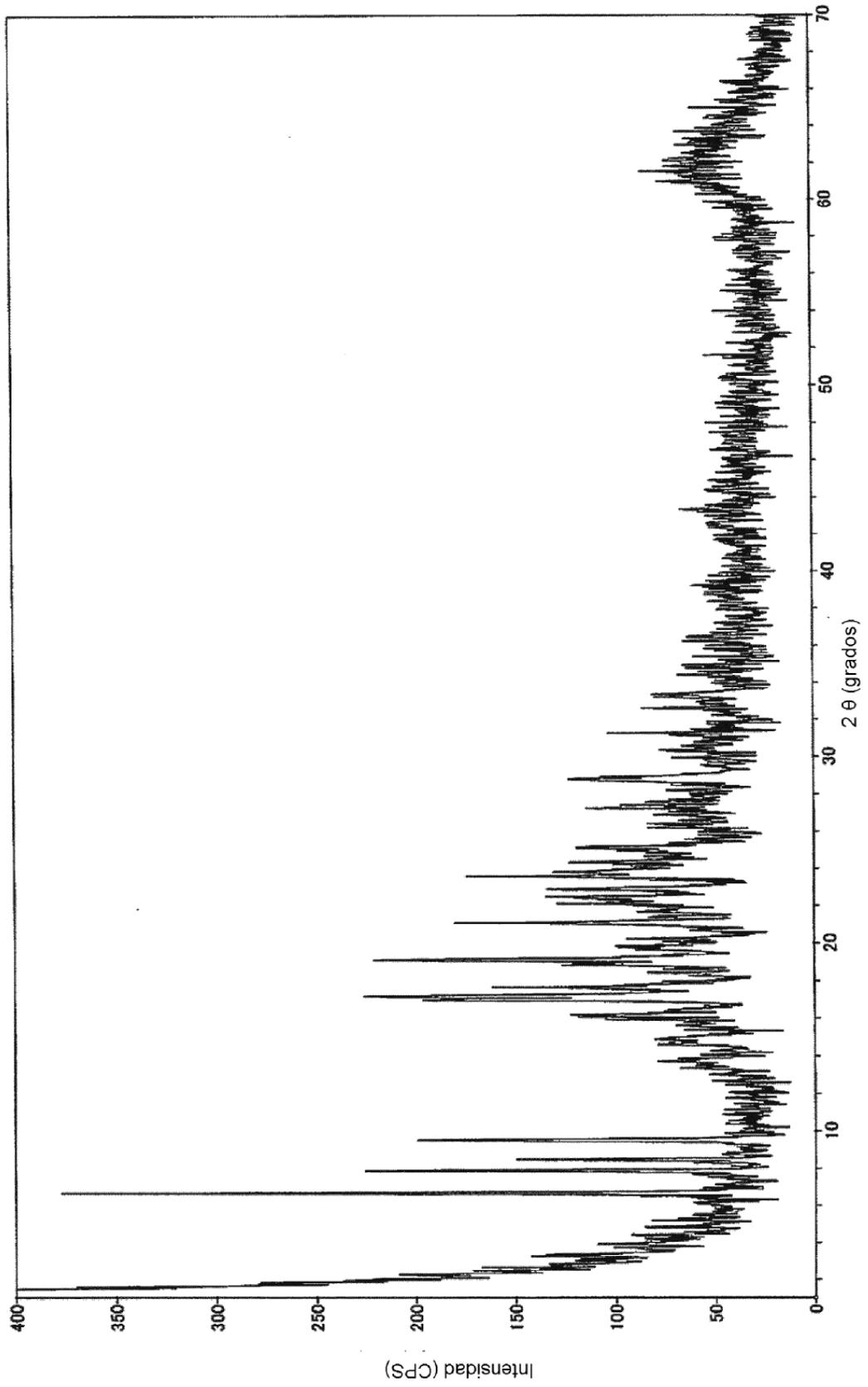
[Figura 18]



[Figura 19]



[Figura 20]



[Figura 21]

