

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 340**

51 Int. Cl.:

A01N 43/66	(2006.01)	C07D 513/02	(2006.01)	C07D 403/00	(2006.01)
A01N 43/54	(2006.01)	C07D 515/02	(2006.01)		
A01N 43/42	(2006.01)	C07D 215/00	(2006.01)		
A01N 43/40	(2006.01)	C07D 215/38	(2006.01)		
A61K 31/44	(2006.01)	C07D 215/46	(2006.01)		
A61K 31/47	(2006.01)	C07D 215/04	(2006.01)		
C07D 221/06	(2006.01)	C07D 417/00	(2006.01)		
C07D 471/02	(2006.01)	C07D 211/72	(2006.01)		
C07D 491/02	(2006.01)	C07D 211/84	(2006.01)		
C07D 498/02	(2006.01)	C07D 213/62	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.06.2006 PCT/US2006/025427**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2007 WO07075194**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2006 E 06774300 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 1981342**

54 Título: **Derivados de bencilamina selectivos y su utilidad como inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol**

30 Prioridad:

28.12.2005 US 320120
28.12.2005 WO PCT/US2005/047203

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.06.2017

73 Titular/es:

DR. REDDY'S LABORATORIES LTD. (100.0%)
7-1-27, Ameerpet
Hyderabad 500 016, IN

72 Inventor/es:

BARUAH, ANIMA;
DE, DIBYENDU;
KHANNA, ISH KUMAR;
PILLARISETTI, SIVARAM;
ALEXANDER, CHRISTOPHER W.;
SREENU, JENNEPALI;
MAITRA, SANTANU y
ALIKINJU, SHANAVAS

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 615 340 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

Derivados de bencilamina selectivos y su utilidad como inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de bencilamina selectivos, y composiciones para su uso en el tratamiento o la prevención de afecciones o enfermedades asociadas con el metabolismo de las lipoproteínas.

Antecedentes de la invención

La proteína de transferencia de éster de colesterol ("CETP en sus siglas en inglés") es un agente importante en el metabolismo de las lipoproteínas, tales como, por ejemplo, las lipoproteínas de alta densidad (HDL). La CETP es una glicoproteína del plasma de 70 kDa que se asocia físicamente con las partículas de HDL. Facilita el transporte de ésteres de colesterol de HDL a lipoproteínas que contienen apolipoproteína B. Esta transferencia se acompaña de transferencia de triglicéridos en la dirección opuesta. Por lo tanto, una disminución de la actividad de la CETP puede dar como resultado un aumento del nivel de colesterol HDL y una disminución del nivel de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL). Por lo tanto, la CETP puede afectar simultáneamente a las concentraciones de lipoproteínas pro-aterogénicas (por ejemplo, LDL) y anti-aterogénicas (por ejemplo, HDL).

Los estudios en seres humanos y clínicos han demostrado que los inhibidores de CETP pueden ser eficaces en la elevación de los niveles de HDL en 30-60%. Y, los estudios epidemiológicos han demostrado que la disminución de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) es un potente factor de riesgo para la enfermedad arterial coronaria (CAD). Gordon et al., *Circulation*, 79, págs. 8-15, 1989; Despres et al., *Atherosclerosis* 153: 263-272, 2000. Se ha demostrado que la elevación de HDL-C disminuye este riesgo y se estima que cada elevación de 1 mg/dl (0,02 mmoles/l) de HDL-C se asocia con una reducción del 2-3% del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC), una magnitud comparable a la de la disminución de la lipoproteína de baja densidad (LDL). Se ha recomendado que niveles séricos de HDL-C de >40 mg/dl sean considerados como un objetivo terapéutico en la prevención primaria y secundaria. Este objetivo parece ser particularmente importante en pacientes con niveles séricos bajos de HDL-C y cardiopatía isquémica (IHD) o sus equivalentes, incluso si se ha logrado el objetivo terapéutico para los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en suero (<100 mg/dl).

Se cree que la función anti-aterogénica de las HDL se debe en parte a su capacidad para promover el eflujo de colesterol libre desde las células y para su transporte al hígado, un proceso denominado transporte inverso de colesterol. Las HDL podrían proteger contra la aterosclerosis por medio de otros diversos mecanismos. Por ejemplo, varios estudios mostraron que las HDL tenían efectos antioxidantes y anti-inflamatorios. Los productos oxidativos del metabolismo de lípidos inducen reclutamiento de células inflamatorias en las células vasculares. Las partículas de HDL transportan enzimas que retardan la oxidación de LDL, incluyendo paraoxonasa, acetilhidrolasa del factor activador de plaquetas, y lecitina-colesterol aciltransferasa. Estas enzimas degradan fosfolípidos pro-inflamatorios, oxidados, lo que limita su acumulación en el colesterol LDL. Además, apoA-I se puede unir a lípidos oxidados y retirarlos de las LDL. Adicionalmente, las HDL también pueden actuar como un vehículo portador para moléculas pequeñas, incluyendo lipopolisacáridos bacterianos (LPS) regulando de este modo los efectos inflamatorios de los LPS. En modelos animales de choque endotóxico, las HDL atenúan la lesión de órganos y la expresión de moléculas adherencia. Por lo tanto la elevación de las HDL no solamente es anti-aterogénica sino que también podría ser potencialmente anti-inflamatoria.

Las terapias existentes, tales como, por ejemplo, las terapias de elevación de HDL y las terapias anti-aterosclerosis tienen limitaciones incluyendo cuestiones graves de tolerancia. Existe una necesidad actual de encontrar terapias alternativas incluyendo los métodos de prevención o tratamiento de afecciones o enfermedades asociadas con el metabolismo de lipoproteínas, tales como, por ejemplo, la aterosclerosis.

El documento WO 2006/05685 está dirigido a compuestos y derivados de dibencilamina.

El documento US2003/114454 se refiere a compuestos de heteroalquilamina terciarios arílicos y heteroarílicos policíclicos sustituidos que inhiben la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP).

El documento EP0585913 está dirigido a compuestos heterocíclicos condensados que inhiben la enzima acil-CoA: colesterol acil transferasa (ACAT) y tiene una alta actividad antagonista del receptor de taquiquinina.

El documento WO98/04528 está dirigido a compuestos biarílicos sustituidos que inhiben las proteínas de

transferencia de ésteres de colesterol (CETP), estimulan el transporte inverso del colesterol e inhiben la acción del glucagón.

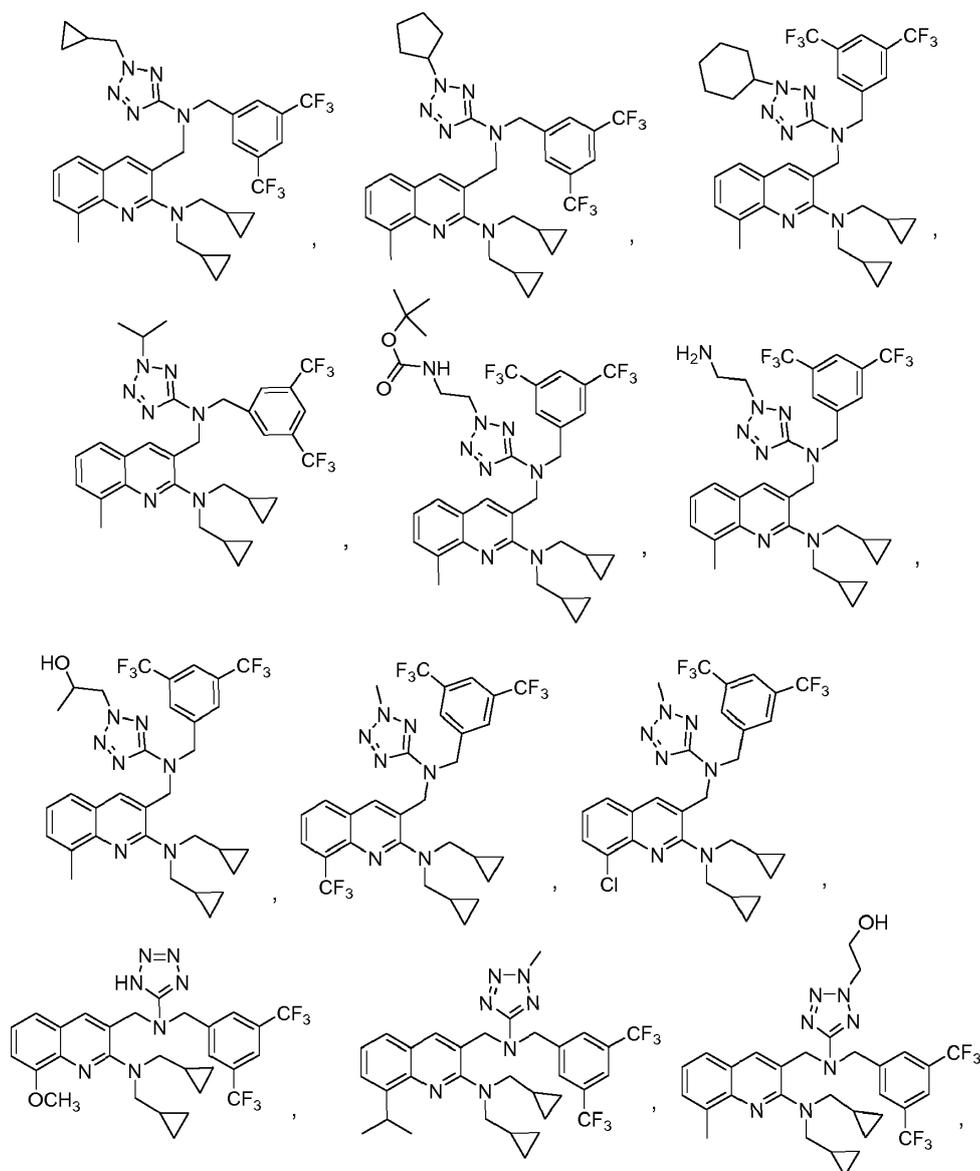
5 El documento US2005/059810 se refiere a un nuevo inhibidor de la actividad de la CETP, en particular un agente terapéutico o un agente profiláctico de la arteriosclerosis o la hiperlipidemia.

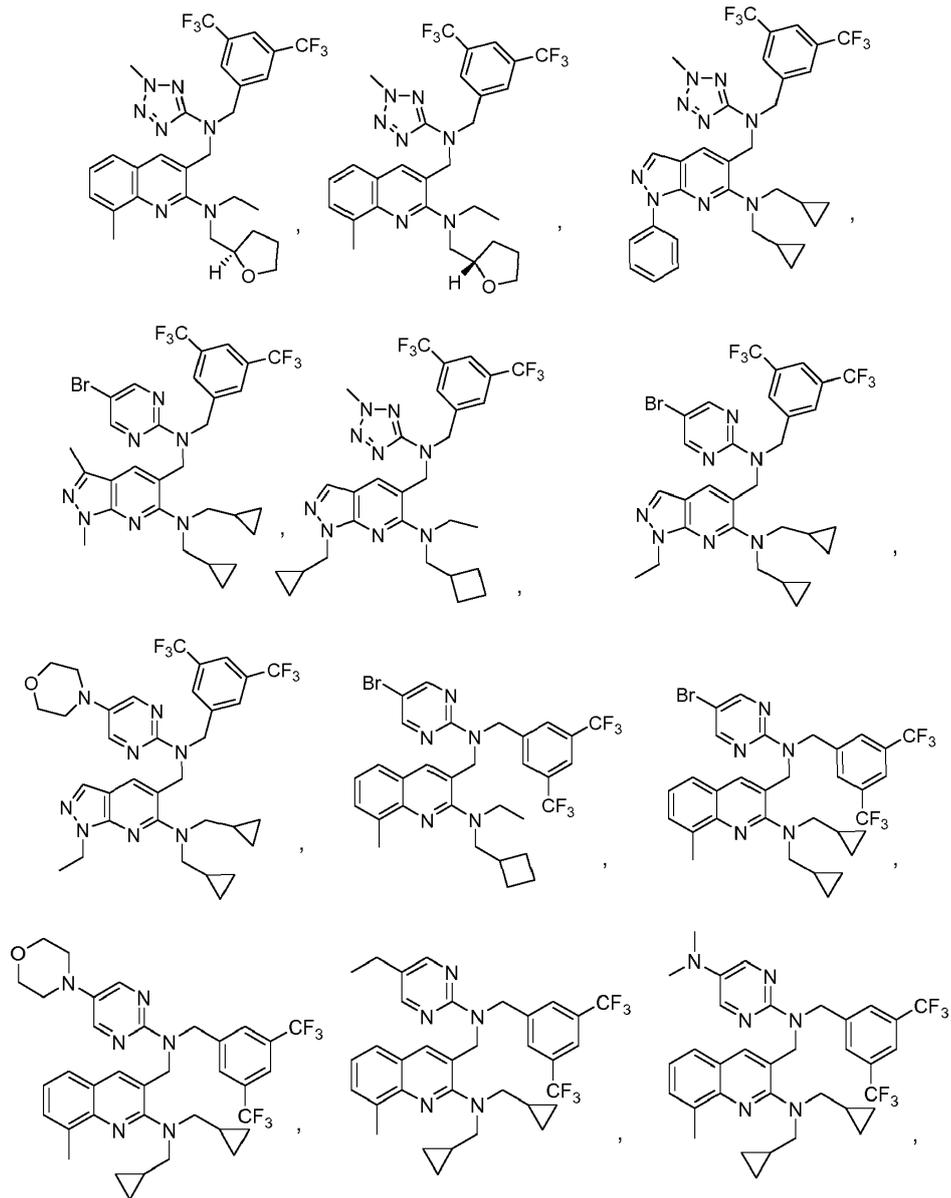
El documento WO2005/100298 está dirigido a una clase de compuestos químicos que inhiben la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) y pueden tener utilidad en el tratamiento y la prevención de la aterosclerosis.

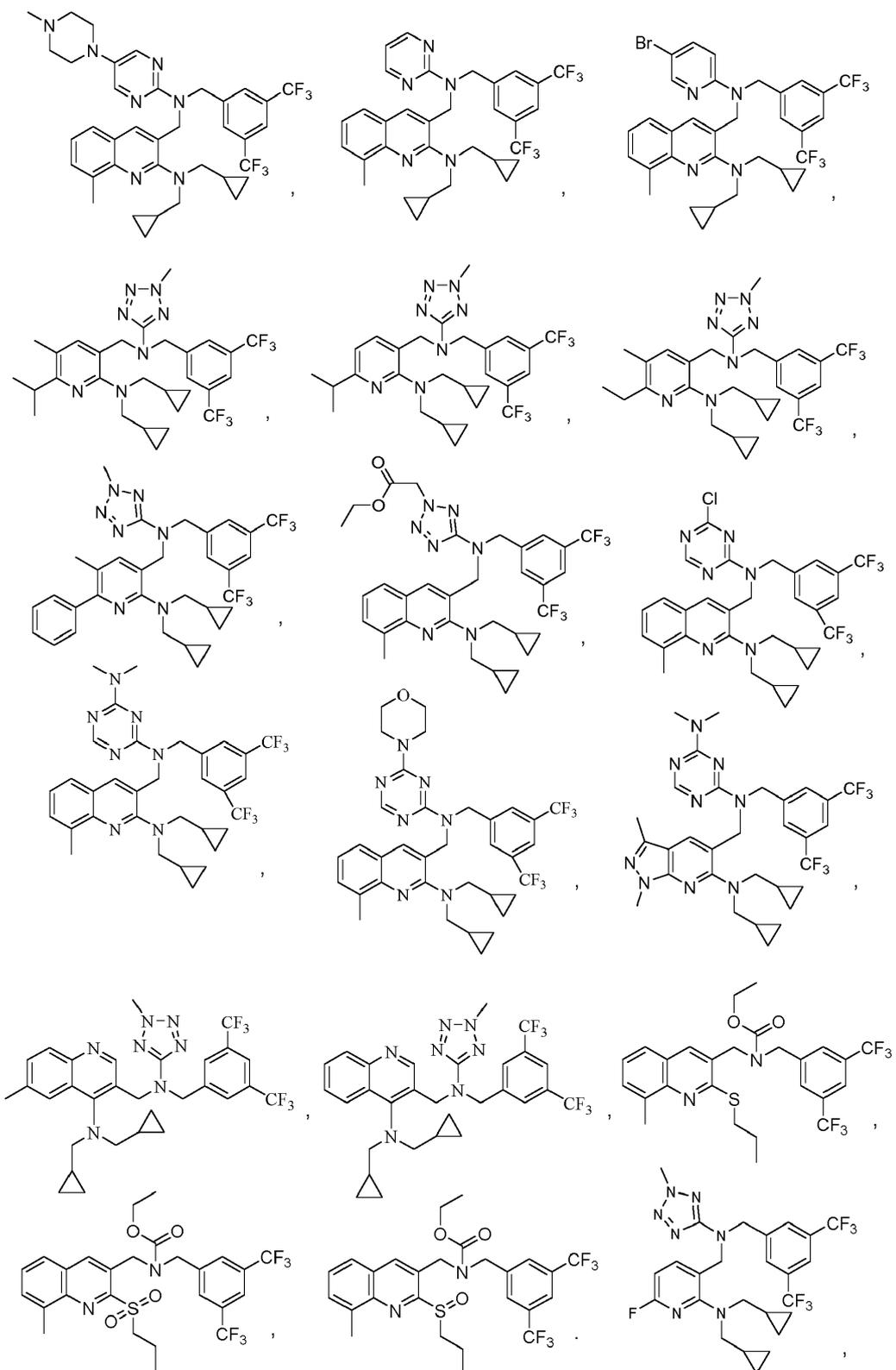
10 El documento WO2006/073973 se refiere a compuestos de bencilamina, métodos y composiciones para elaborar y utilizar los compuestos de bencilamina y composiciones y métodos para tratar o prevenir afecciones o enfermedades asociadas con el metabolismo de las lipoproteínas.

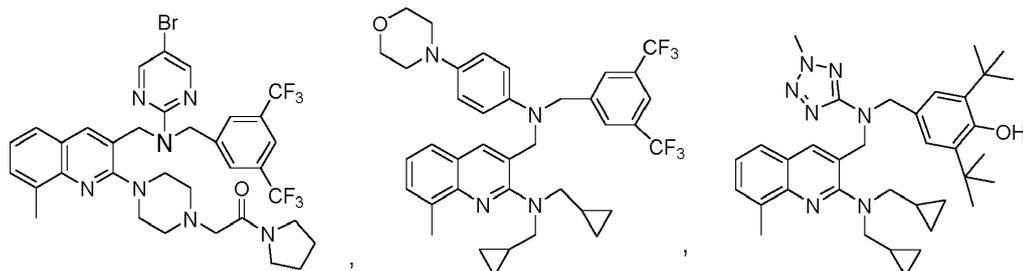
15 **Compendio de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto seleccionado entre









o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero una de sus mezclas racémicas.

5 La presente invención también está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos anteriores.

La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente al menos una de los siguientes:

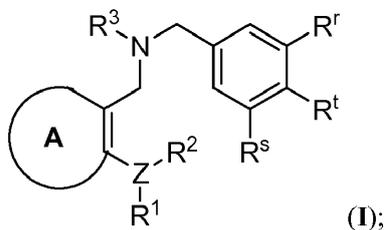
- 10 un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable;
 un conservante farmacéuticamente aceptable;
 un excipiente farmacéuticamente aceptable;
 un diluyente farmacéuticamente aceptable;
 15 un solvato farmacéuticamente aceptable; o
 cualquiera de sus combinaciones.

La composición farmacéutica puede estar en la forma de un comprimido, una cápsula, un sello, un polvo, un gránulo, una solución, una suspensión, una emulsión, un bolo, una gragea, un supositorio, un pesario, un tampón, una crema, un gel, una pasta, una espuma, un aerosol, un aerosol, una microcápsula, un liposoma, un parche transdérmico, una pastilla, una pasta, o un enjuague bucal.

La presente invención también está dirigida a un compuesto indicado anteriormente que es un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP).

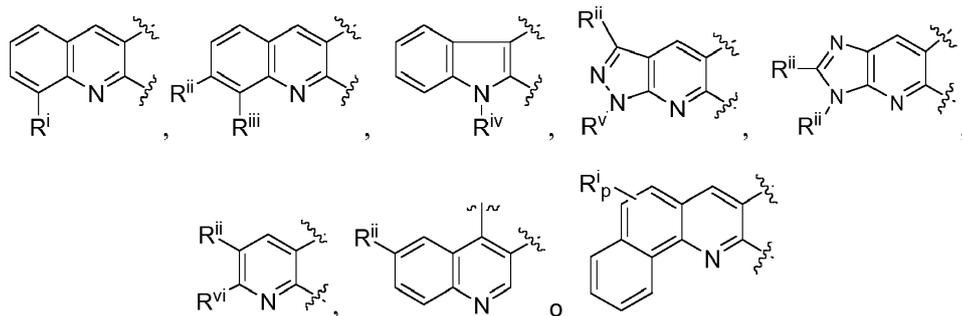
25 La presente descripción está dirigida a nuevos compuestos bencilamina, nuevas composiciones que comprenden estos compuestos bencilamina, y nuevos métodos que emplean tales compuestos de bencilamina y sus composiciones. En la presente memoria se describen métodos para fabricar compuestos de bencilamina, composiciones que comprenden estas bencilaminas, y métodos y composiciones para el uso de estas bencilaminas.
 30 Los compuestos y composiciones de bencilamina que comprenden estos compuestos tienen utilidad en el tratamiento de una variedad de enfermedades. Ciertos aspectos de los compuestos de bencilamina se han descrito en la Publicación PCT WO 2004/020393, y en las Patentes de Estados Unidos Núm. 6.710.089 y 6.723.753.

En un aspecto, la presente descripción proporciona compuestos y composiciones que comprenden estos compuestos, en los que los compuestos tienen la siguiente fórmula:



40 o una sal, incluyendo una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, farmacéuticamente aceptables o no farmacéuticamente aceptables o cualquiera de sus combinaciones, en donde:

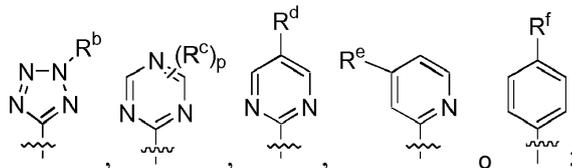
A se selecciona entre



5 en donde

Rⁱ, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi;
 Rⁱⁱ, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo;
 Rⁱⁱⁱ, en cada caso, representa independientemente halógeno, alquilo, haloalquilo o alcoxi;
 R^{iv}, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo, o -COR⁴ o CO₂R⁵;
 R^v, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo, arilo, o -(CH₂)_mcicloalquilo;
 R^{vi}, en cada caso, se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo o arilo;
 R⁴ representa cicloalquilo;
 R⁵ representa alquilo;
 m representa 0-2, ambos inclusive;
 p es un número entero de 0 a 3, ambos inclusive;
 R^f y R^s representa independientemente -C(CH₃)₃ o -CF₃;
 R^t representa hidrógeno o hidroxilo;
 R³, en cada caso, se selecciona independientemente entre

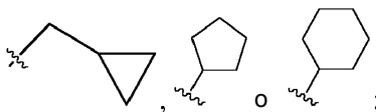
(i) un grupo cíclico seleccionado de



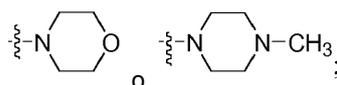
o

(ii) -CO₂Et, cuando el radical ZR¹ representa S, SO o SO₂;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre (i) metilo, isopropilo, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₂NHCO₂CH(CH₃)₃, -(CH₂)₂NH₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂CO₂Et; (ii)



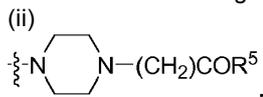
R^c y R^f, en cada caso, se seleccionan independientemente entre (i) hidrógeno, halógeno, alquilo, heterociclilo que comprende al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre >O, >N, o >S, cualquiera de los cuales tiene hasta 6 átomos de carbono; o (ii) NR^yR^z, en donde R^y y R^z representan independientemente hidrógeno o un grupo alquilo;
 R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₃), -N(CH₃)₂,



R^e representa independientemente halógeno;
 Z representa N; o la ZR¹ fracción representa S, SO o SO₂; o el radical ZR¹R² representa independientemente

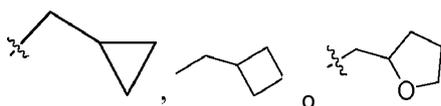
(i) -C(O)Z¹R^g en donde R^g es hidrógeno, cicloalquilo, arilo o (cicloalquil)alquilo, Z¹ representa O o NR^h,

en donde R^h es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o (cicloalquil)alquilo; o

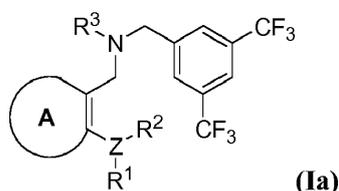


5 R⁵ representa heterocicilo que comprende que comprende al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre >O, > N, o >S;

R¹ y R², en cada caso, se seleccionan independientemente entre etilo,



10 En otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos y composiciones, en los que los compuestos tienen la siguiente fórmula:



15 o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, o cualquiera de sus combinaciones, en donde todos los símbolos se definen como antes. Se proporcionan diversos aspectos de la invención.

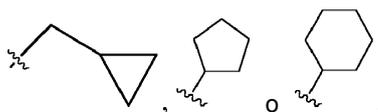
20 En otro aspecto más, la presente descripción también se refiere a métodos o procedimientos para la preparación de los compuestos de bencilamina descritos en la presente memoria, incluyendo los compuestos de la fórmula general (I). En otro aspecto, la presente descripción también se refiere a composiciones que comprenden los compuestos de bencilamina descritos en la presente memoria, incluyendo los compuestos de la fórmula general (I).

25 La composición farmacéutica de la presente invención, comprende un portador farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de acuerdo con esta invención, y comprende adicionalmente: opcionalmente, un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable; opcionalmente, un conservante farmacéuticamente aceptable; opcionalmente, un excipiente farmacéuticamente aceptable; opcionalmente, un diluyente farmacéuticamente aceptable; y, opcionalmente, un solvato farmacéuticamente aceptable.

30 La presente invención también está dirigida a una composición para su uso en un método para el tratamiento de una afección o enfermedad en un sujeto mamífero, incluyendo un ser humano. En algunos aspectos, el método comprende administrar al sujeto una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables. Además de ser útiles para el tratamiento de un sujeto humano, las composiciones de la presente invención son útiles para tratar una variedad de mamíferos, tales como, por ejemplo, animales de compañía tales como gatos o perros, primates, animales rumiantes, y roedores.

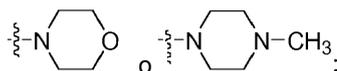
35 La presente invención también está dirigida a una composición para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de una afección o enfermedad en un ser humano o un sujeto animal, comprendiendo el método administrar al sujeto una composición que comprende una cantidad profilácticamente o terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunos aspectos, por ejemplo, esta invención proporciona composiciones para su uso en el tratamiento y/o la prevención de afecciones o estados de enfermedad en un ser humano o animal, tales como dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, trastornos cardiovasculares tales como angina de pecho, isquemia, ictus, infarto de miocardio (IM), lesión por reperfusión, restenosis e hipertensión, y enfermedades vasculares diabéticas tales como retinopatía diabética, y endotoxemia, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención.

50 **Descripción detallada de la invención**



5 R^c y R^f , en cada caso, se seleccionan independientemente entre (i) hidrógeno, halógeno, alquilo, heterociclilo que comprende al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre >O, >N, o >S, cualquiera de los cuales tiene hasta 6 átomos de carbono; o (ii) NR^yR^z , en donde R^y y R^z representan independientemente hidrógeno o un grupo alquilo;

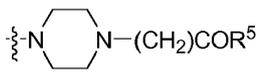
R^d , en cada caso, se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1 - C_3), $-N(CH_3)_2$,



10 R^e representa independientemente halógeno; Z representa N; o el radical ZR^1 representa S, SO o SO_2 ; o el radical ZR^1R^2 representa independientemente

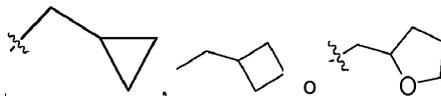
15 (i) $-C(O)Z^1R^g$ en donde R^g es hidrógeno, cicloalquilo, arilo o (cicloalquil)alquilo, Z^1 representa O o NR^h , en donde R^h es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, o (cicloalquil)alquilo; o

(ii)

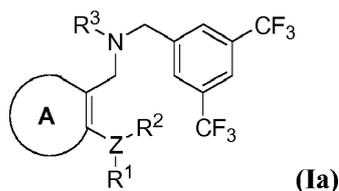


20 R^5 representa heterociclilo que comprende que comprende al menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre > O, > N, o >S;

25 R^1 y R^2 , en cada caso, se seleccionan independientemente entre etilo,

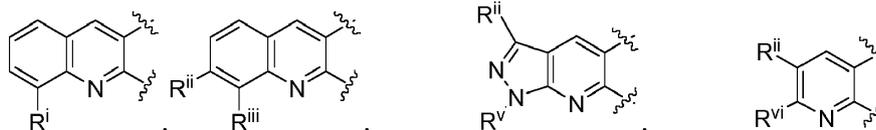


30 Otro aspecto de la presente descripción proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con la fórmula (I), que tienen la fórmula:

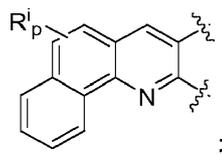


35 o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, o cualquiera de sus combinaciones, en donde todos los símbolos se definen como antes.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con la fórmula (Ia), en donde A se selecciona entre

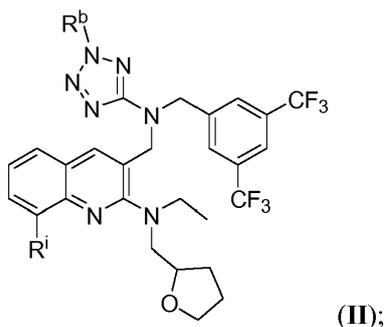


40 o



y todos los otros símbolos se definen como antes.

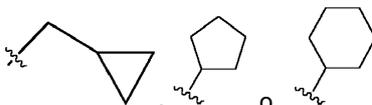
- 5 Otro aspecto de la presente descripción proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con la fórmula (Ia), que tienen la siguiente fórmula:



- 10 o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, o cualquiera de sus combinaciones, en donde:

R^i , es Cl, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-CF_3$;
 R^b representa a) metilo, isopropilo, $-CH_2-CH_2-OH$, $-CH_2-CH_2-OCH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CO_2CH(CH_3)_3$, $-CH_2-CH_2-NH_2$, $-CH_2-CH(CH_3)-OH$, o $-CH_2-CO_2Et$; b)

15



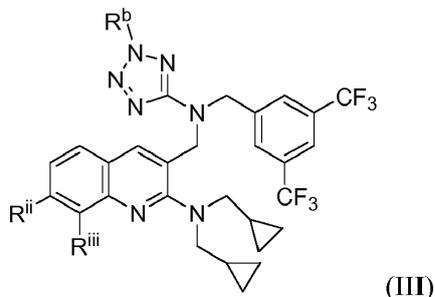
20

Otro aspecto de la presente invención proporciona el compuesto bencilamina de acuerdo con la fórmula (II), en donde R^i y R^b representan independientemente $-CH_3$.

Otro aspecto de la presente invención proporciona el compuesto bencilamina de acuerdo con la fórmula (II), que es (S)-(+)-(3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)metil}-8-metil-quinolin-2-il)etil-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-amina

- 25 Otro aspecto de la presente invención proporciona el compuesto bencilamina de acuerdo con la fórmula (II), que es (R)-(-)-(3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)metil}-8-metil-quinolin-2-il)-etil-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-amina

- 30 Otro aspecto de la presente invención proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con la fórmula (Ia), que tiene la siguiente fórmula:



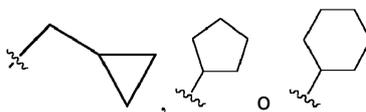
o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, o

cualquiera de sus combinaciones, en donde:

R^{iii} es $-CH_3$, CF_3 , Cl , $-OCH_3$, o $-CH(CH_3)_2$;

R^{ii} es H o $-CH_3$;

5 R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre (i) metilo, isopropilo, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_2NHCO_2CH(CH_3)_3$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2CO_2Et$; (ii)



10 Otro aspecto de la presente invención proporciona el compuesto bencilamina de acuerdo con la fórmula (III), en donde R^{ii} es hidrógeno.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (III), que es (3-[[3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2-ciclopropilmetil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

15 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (III), que es (3-[[3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2-ciclopentil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil}-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

20 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (III), que es (3-[[3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2-ciclohexil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

25 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (III), que es (3-[[3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

30 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (III), que es éster terc-butílico de ácido (2-{5-[[2-(bis-Ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-tetrazol-2-il}-etil)-carbámico; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

35 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (III), que es (3-[[[2-amino-etil]-2H-tetrazol-5-il]-(3,5-bistrifluorometil-bencil)-amino]-metil}-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

40 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (III), que es 1-{5-[[2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-(3,5-bistrifluorometil-bencil)-amino]-tetrazol-2-il}-propano-2-ol; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

45 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (III), que es (3-[[[3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-8-trifluorometil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

50 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (III), que es (3-[[3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-8-Cloro-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (III), que es 3-[[3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-8-metoxi-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-

amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

5 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (III), que es 3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-8-isopropil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

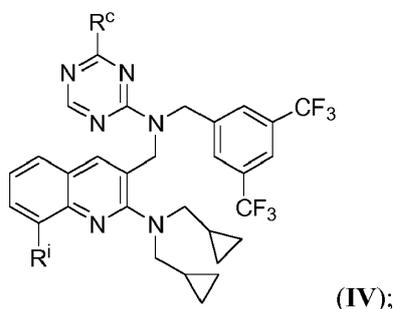
10 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (III), que es 2-[5-[[2-(bis-ciclopropilmetil-amina)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-(3,5-bis(trifluorometil-bencil)-amino)-tetrazol-2-il]-etanol; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

15 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (III), que es 3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-[2-(2-metoxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

20 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (III), que es 3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-7,8-dimetil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

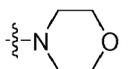
25 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (III), que es éster etílico de ácido {5-[[2-(bis-ciclopropilmetil-amina)-8-metilquinolin-3-ilmetil]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-tetrazol-2-il}-acético; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

30 Otro aspecto de la presente descripción proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con la fórmula (Ia), que tiene la siguiente fórmula:



35 o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, o cualquiera de sus combinaciones, en donde:

R^i , es Cl, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-CF_3$;
 R^c representa halógeno, $-N(CH_3)_2$ o



40 Otro aspecto de la presente invención proporciona el compuesto bencilamina de acuerdo con la fórmula (IV), en donde R^i es $-CH_3$.

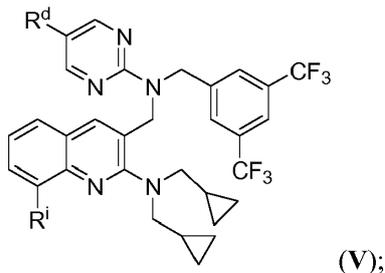
45 Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (IV), que es 3-[[3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

50 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (IV), que es N-[2-(Bis-ciclopropilmetil-amina)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N',N'-dimetil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un

tautómero, o una mezcla racémica.

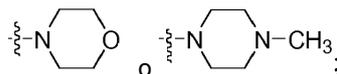
Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (IV), que es (3-[[[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(4-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con la fórmula (Ia), que tienen la siguiente fórmula:



o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, o cualquiera de sus combinaciones, en donde:

R^i es Cl, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$;
 R^d representa hidrógeno, $-Br$, $-CH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$,



Otro aspecto de la presente invención proporciona el compuesto bencilamina de acuerdo con la fórmula (V), en donde R^i representa $-CH_3$.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (V), que es (3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (V), que es (3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

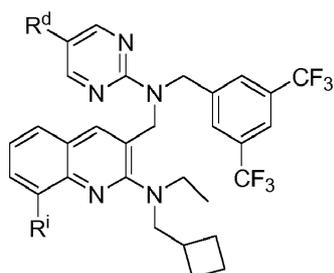
Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (V), que es (3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-etil-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (V), que es *N*-[2-(bis-ciclopropilmetil-amina)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-*N*-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-*N*,*N*'-dimetil-pirimidin-2,5-diamino; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (V), que es [3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il]-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (V), que es (3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-pirimidin-2-il-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

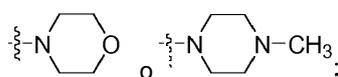
Otro aspecto de la presente descripción proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con la fórmula (Ia), que tienen la fórmula:



(VI);

o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, o cualquiera de sus combinaciones, en donde:

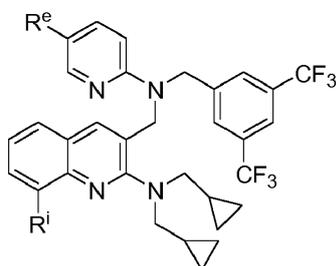
- 5 R^i es Cl, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$;
 R^d representa hidrógeno, $-Br$, $-N(CH_3)_2$,



- 10 Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (VI), en donde R^i es $-OCH_3$ y R^d es $-Br$.

- Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (VI), que es (3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-piridin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-ciclobutilmetil-etil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.
- 15

- Otro aspecto de la presente descripción proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con la fórmula (Ia), que tienen la fórmula:
- 20



(VII);

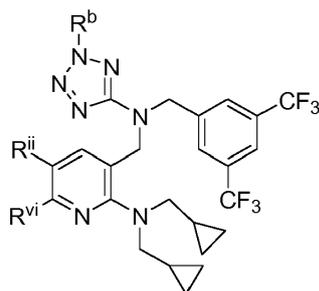
o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, o cualquiera de sus combinaciones, en donde:

- 25 R^i es Cl, $-OCH_3$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, o $-CF_3$;
 R^e representa $-Br$.

- Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (VII), en donde R^i es $-CH_3$ y R^e es $-Br$.
- 30

- Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (VII), que es (3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-piridin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.
- 35

Otro aspecto de la presente descripción proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con la fórmula (Ia), que tienen la fórmula:



(VIII);

o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, o cualquiera de sus combinaciones, en donde:

5 R^{vi} , es F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ o fenilo;
 R^{ii} , es H o $-CH_3$;
 R^b es $-CH_3$.

10 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (VIII), en donde

15 R^{vi} , es F, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ o fenilo;
 R^{ii} , es H o $-CH_3$;
 R^b es $-CH_3$.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (VIII), que es (3-[[[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6-isopropil-5-metil-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

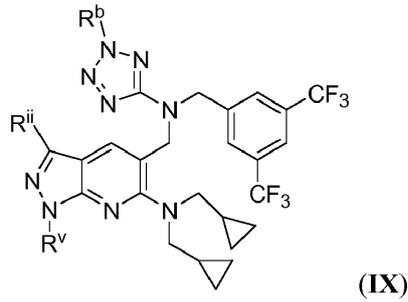
Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (VIII), que es (3-[[[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6-isopropil-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (VIII), que es (3-[[[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6-etil-5-metil-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (VIII), que es (3-[[[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-5-metil-6-fenil-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (VIII), que es (3-[[[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6-fluoro-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

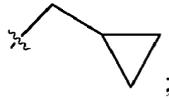
Otro aspecto de la presente descripción proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con la fórmula (Ia), que tienen la fórmula:



o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, o cualquiera de sus combinaciones, en donde:

5

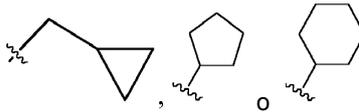
R^v, es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, o



10

Rⁱⁱ es -H o -CH₃;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre (i) metilo, isopropilo, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₂NHCO₂CH(CH₃)₃, -(CH₂)₂NH₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂CO₂Et; (ii)



15

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (IX), en donde

20

R^v, es -CH₃ o fenilo;

Rⁱⁱ es -H o -CH₃;

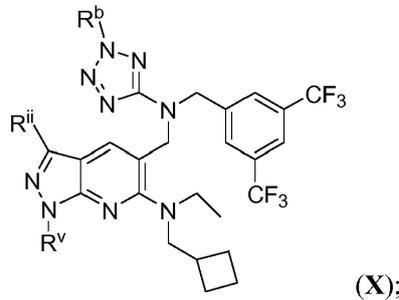
R^b es metilo.

25

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (IX), que es 5-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino-metil]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

30

Otro aspecto de la presente descripción proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con la fórmula (Ia), que tienen la fórmula:



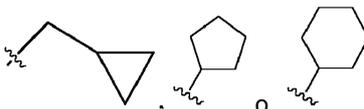
35

o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, o cualquiera de sus combinaciones, en donde:

R^v, es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, o



5 R^{ii} es -H o -CH₃;
 R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre (i) metilo, isopropilo, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₂NHCO₂CH(CH₃)₃, -(CH₂)₂NH₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂CO₂Et; (ii)



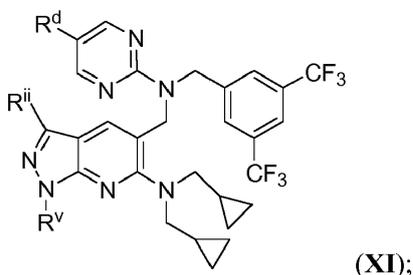
10 Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (X), en donde R^v es



15 R^{ii} es -H o -CH₃;
 R^b es metilo.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (X), que es 5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil]-1-ciclopropilmetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclobutilmetil-etil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

20 Otro aspecto de la presente descripción proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con la fórmula (Ia), que tienen la fórmula:

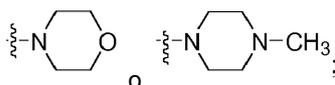


25 o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, o cualquiera de sus combinaciones, en donde:

30 R^v , es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, o

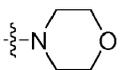


35 R^{ii} es -H o -CH₃;
 R^d representa hidrógeno, -Br, -N(CH₃)₂,



Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XI), en donde R^v , es -CH₃ o -CH₂CH₃;
 R^{ii} es -H o -CH₃;

R^d es -Br o

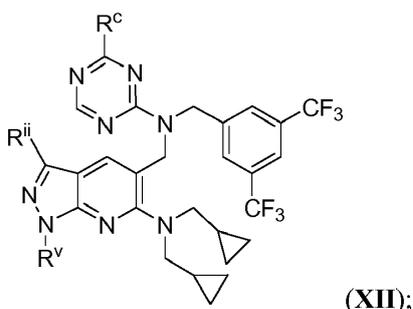


5 Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XI), que es (5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

10 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XI), que es (5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

15 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XI), que es (5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

20 Otro aspecto de la presente descripción proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con la fórmula (Ia), que tienen la fórmula:



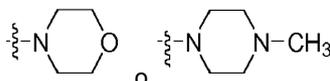
25 o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, o cualquiera de sus combinaciones, en donde:

R^v es -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, fenilo, o



30 Rⁱⁱ es -H o -CH₃;

R^c representa halógeno, -N(CH₃)₂,



35 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XII), en donde

R^v es -CH₃;

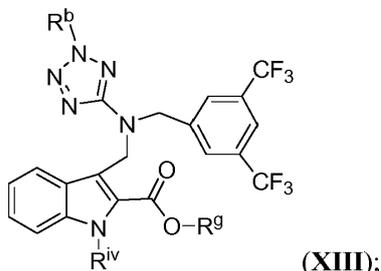
Rⁱⁱ es -CH₃;

40 R^c es -N(CH₃)₂.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XII), que es (5-[[[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(4-N,N-dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

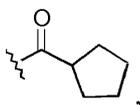
45

Otro aspecto de la presente descripción proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con la fórmula (Ia), que tienen la fórmula:

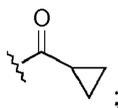


5 o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, o cualquiera de sus combinaciones, en donde:

10 R^{iv} es H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$,



o



15 R^b es $-CH_3$;
 R^g es $-CH_2CH_3$.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XIII), que es éster etílico de ácido 3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XIII), que es éster etílico de ácido 3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XIII), que es éster etílico de ácido 3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-propil-1H-indol-2-carboxílico; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

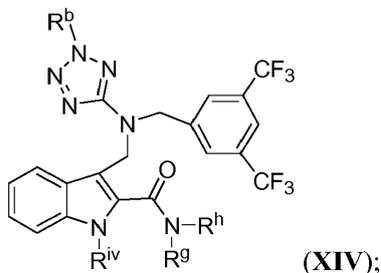
Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XIII), que es éster etílico de ácido 3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-ciclopentanocarbonil-1H-indol-2-carboxílico; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XIII), que es éster etílico de ácido 3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-etil-1H-indol-2-carboxílico; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XIII), que es éster etílico de ácido 3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-indol-1,2-carboxílico; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

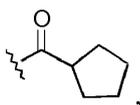
Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XIII), que es éster etílico de ácido 3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil] -1-ciclopropanocarbonil-1H-indol-2-carboxílico; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

5 Otro aspecto de la presente descripción proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con la fórmula (Ia), que tienen la fórmula:

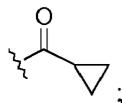


10 o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, o cualquiera de sus combinaciones, en donde:

15 R^{IV} es H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $CO_2CH_2CH_3$,

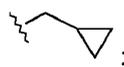


o

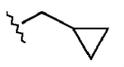


20 R^b es $-CH_3$;

R^g es $-CH_2CH_3$ o



R^h es $-CH_2CH_3$ o



25 Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XIV), en donde R^{IV} es H, $-CH_3$ o $-CH_2CH_2CH_3$.

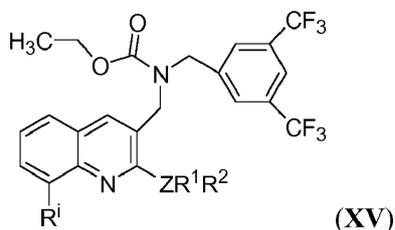
30 Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XIV), que es dietilamido de ácido 3-[[[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-3H-indol-2-carboxílico; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

35 Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XIV), que es dietilamido de ácido 3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

40 Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XIV), que es bis-ciclopropilmetil-amido de ácido 3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XIV), que es bis-ciclopropilmetil-amiduro de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-propil-1H-indol-2-carboxílico; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

5 Otro aspecto de la presente descripción proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con la fórmula (Ia), que tienen la fórmula:



10 o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, o cualquiera de sus combinaciones, en donde:

15 R^i es hidrógeno o $-CH_3$;
el radical ZR^1 representa S, SO o SO_2 ;
 R^2 es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ o $-CH_2CH_2CH_3$.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XV), en donde

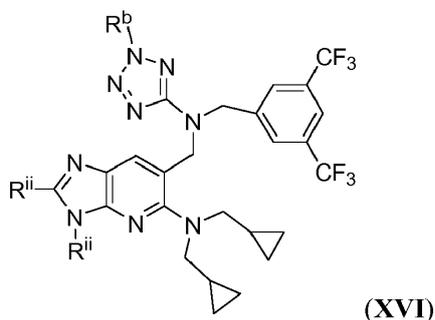
20 R^i es $-CH_3$;
 R^2 es $-CH_2CH_3$.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XV), que es éster etílico de ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(8-metil-2-propilsulfanil-quinolin-3-ilmetil)-carbámico; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

25 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XV), que es éster etílico de ácido (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[8-metil-2-(propano-1-sulfinil)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

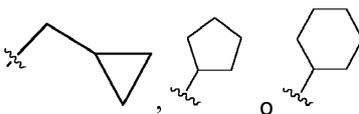
30 Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XV), que es éster etílico de ácido (3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-[8-metil-2-(propano-1-sulfinil)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

35 Otro aspecto de la presente descripción proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con la fórmula (Ia), que tienen la fórmula:



40 o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, o cualquiera de sus combinaciones, en donde:

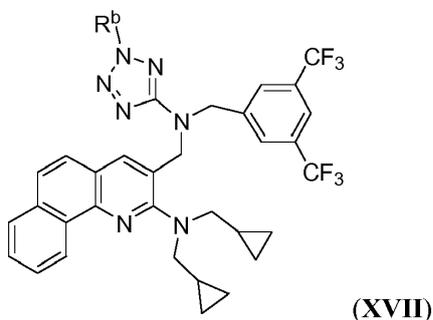
R^{ii} , en cada caso, representa independientemente hidrógeno, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH(CH_3)_2$;
 R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre (i) metilo, isopropilo, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_2NHCO_2CH(CH_3)_3$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2CO_2Et$; (ii)



5 Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XVI), en donde R^{ii} es $-CH_3$, R^b es metilo.

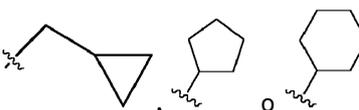
10 Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XVI), que es (6-[[3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

15 Otro aspecto de la presente descripción proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con la fórmula (Ia), que tienen la fórmula:



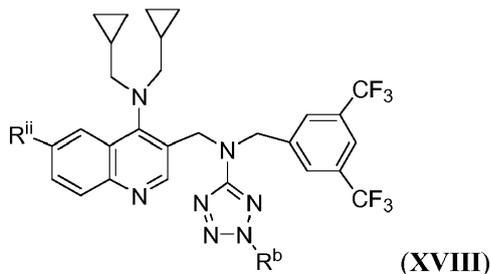
20 o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, o cualquiera de sus combinaciones, en donde:

R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre (i) metilo, isopropilo, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-(CH_2)_2NHCO_2CH(CH_3)_3$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)OH$, $-CH_2CO_2Et$; (ii)



25 Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XVI), que es 3-[[3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-benzo[h]quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

30 Otro aspecto de la presente descripción proporciona compuestos de bencilamina de acuerdo con la fórmula (Ia), que tienen la fórmula:

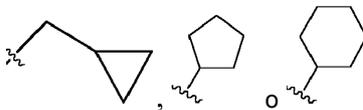


35 o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, una mezcla racémica, o cualquiera de sus combinaciones, en donde

Rⁱⁱ es H, -CH₃ o -CH(CH₃)₂;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre (i) metilo, isopropilo, -(CH₂)₂OH, -(CH₂)₂OCH₃, -(CH₂)₂NHCO₂CH(CH₃)₃, -(CH₂)₂NH₂, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂CO₂Et; (ii)

5



Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XVIII), en donde

10 Rⁱⁱ es H o -CH₃;

R^b es metilo.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XVIII), que es 3-{{(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil}-6-metil-quinolin-4-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

15

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (XVIII), que es (3-{{(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil}-quinolin-4-il)-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

20

Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (I), que es 2-[4-(3-{{(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino}-metil}-8-metil-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-1-pirrolidin-1-il-etanona; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

25

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (I), que es [3-{{(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[4-morfolin-4-il-fenil]-amino}-metil}-8-metil-quinolin-2-il]-bis-ciclopropilmetil-amina; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

30

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (I), que es 4-[[[2-(bis-ciclopropilmetil-amina)8-metil-quinolin-3-ilmetil]-2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-2,6-di-*terc*-butilfenol; o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero, o una mezcla racémica.

35

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (I), que se selecciona entre

40

(3-{{[3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2-ciclopropilmetil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;

(3-{{[3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2-ciclopentil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;

45

(3-{{[3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2-ciclohexil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;

(3-{{[3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;

50

éster *terc*-butílico de ácido (2-{5-[[2-(bis-Ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-3,5-bis-trifluorometil-bencil]-amino]-tetrazol-2-il)-etil)-carbámico;

(3-[[[2-amino-etil]-2H-tetrazol-5-il]-3,5-bistrifluorometil-bencil)-amino]-metil}-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;

55

1-{5-[[2-(bis-ciclopropilmetil-amina)8-metil-quinolin-3-ilmetil]-3,5-bistrifluorometil-bencil)-amino]-tetrazol-2-il}-propano-2-ol;

(3-{{[3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-8-trifluorometil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;

(3-{{[3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-8-Cloro-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;

3-{{[3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-8-metoxi-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-

amina;
 3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-8-isopropil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-
 amina;
 2-[[5-[[2-(bis-ciclopropilmetil-amina)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-(3,5-bis(trifluorometil-bencil)-amino)-tetrazol-2-il]-etanol];
 5 [3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-[2-(2-metoxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-
 ciclopropilmetil-amina;
 3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-7,8-dimetil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-
 amina;
 10 (S)-(+)-(3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil]-8-metil-quinolin-2-il)-etil-(tetrahydro-
 furan-2-ilmetil)-amina;
 (R)-(-)-(3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil]-8-metil-quinolin-2-il)-etil-(tetrahydro-
 furan-2-ilmetil)-amina;
 (5-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-bis-
 ciclopropilmetil-amina;
 15 (5-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-bis-
 ciclopropilmetil-amina;
 (5-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil]-1-ciclopropilmetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-
 ciclobutilmetil-etil-amina;
 (5-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-bis-
 20 ciclopropilmetil-amina;
 (5-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(5-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-
 il)-bis-ciclopropilmetil-amina;
 (3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-ciclobutilmetil-etil-amina;
 (3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;
 25 (3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-
 amina;
 (3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(5-etil-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;
 N-[2-(bis-ciclopropilmetil-amina)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N',N'-dimetil-pirimidin-2,5-
 diamino;
 30 [3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-
 ciclopropilmetil-amina;
 (3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;
 (3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(5-bromo-piridin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;
 (3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6-isopropil-5-metil-piridin-2-il)-bis-
 35 ciclopropilmetil-amina;
 (3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6-isopropil-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-
 amina;
 (3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6-etil-5-metil-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-
 amina;
 40 (3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-5-metil-6-fenil-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;
 éster etílico de ácido {5-[[2-(bis-ciclopropilmetil-amina)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-
 tetrazol-2-il}-acético;
 (3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-
 amina;
 45 N-[2-(bis-ciclopropilmetil-amina)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N',N'-dimetil-[1,3,5]triazin-
 2,4-diamina;
 (3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(4-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-
 ciclopropilmetil-amina;
 (5-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(4-N,N-dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-
 b]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;
 50 3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6-metil-quinolin-4-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;
 éster etílico de ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(8-metil-2-propilsulfanil-quinolin-3-ilmetil)-carbámico;
 éster etílico de ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[8-metil-2-(propano-1-sulfonil)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico;
 éster etílico de ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[8-metil-2-(propano-1-sulfinil)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico;
 55 (3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6-fluoro-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;
 2-[4-(3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-1-
 pirrolidin-1-il-etanona;
 [3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-[4-morfolin-4-il-fenil)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;
 4-[[2-(bis-ciclopropilmetil-amina)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-2,6-di-*terc*-butil-
 60 fenol; o
 una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero o una mezcla racémica.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto de bencilamina de acuerdo con la fórmula (I), que se selecciona entre

- 5 3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-benzo[h]quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-
amina;
(3-[[3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-quinolin-4-il)-bis-ciclopropilmetil-amina;
10 (6-[[3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-bis-
ciclopropilmetil-amina;
éster etílico de ácido 3-[[3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico;
15 éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-metil-1H-indol-2-
carboxílico;
éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-propil-1H-indol-2-
carboxílico;
éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-ciclopentanocarbonil-
1H-indol-2-carboxílico;
20 éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-etil-1H-indol-2-
carboxílico;
éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-indol-1,2-carboxílico;
éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-ciclopropanocarbonil-
1H-indol-2-carboxílico;
diethylamido de ácido 3-[[3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-3H-indol-2-carboxílico;
25 diethylamido de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-metil-1H-indol-2-
carboxílico;
bis-ciclopropilmetil-amiduro de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-metil-
1H-indol-2-carboxílico;
30 bis-ciclopropilmetil-amiduro de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-propil-
1H-indol-2-carboxílico; o
una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero o una mezcla racémica.

30 Mediante la descripción de estos compuestos específicos, se pretende incluir cualquier sal, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable o una sal no aceptable farmacéuticamente, cualquier profármaco, y cualquier estereoisómero, incluidas las mezclas diastereoméricas, los enantiómeros, los tautómeros, las mezclas racémicas, o cualquiera de sus combinaciones, de los compuestos descritos.

35 La presente descripción también abarca cualquier combinación de compuestos proporcionados en la presente memoria, incluyendo sales cualesquiera, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y no aceptables farmacéuticamente, o cualquiera de sus mezclas. La presente invención también abarca estereoisómeros cualesquiera de los compuestos proporcionados en la presente memoria, incluyendo cualquier combinación de estereoisómeros.

40 En este aspecto de la presente invención, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden ser quirales o aquirales, o pueden existir en forma de mezclas racémicas, diastereómeros, enantiómeros puros, un profármaco, un tautómero o cualquiera de sus mezclas. Para los compuestos quirales, los enantiómeros separados, los diastereómeros separados, y cualquier mezcla de enantiómeros, diastereómeros, o ambos están abarcados en la
45 presente memoria, tal como, por ejemplo, (R), (S), o una mezcla de isómeros (R) y (S). En este aspecto, los isómeros ópticos individuales o un isómero deseado particular, se pueden obtener mediante el uso de reactivos quirales para obtener una única forma isomérica en un procedimiento de resolución siempre que sea aplicable, o llevando a cabo la reacción en presencia de reactivos o catalizadores en su única forma enantiomérica o diastereomérica.

50 Los métodos para la resolución de compuestos racémicos incluyen, pero no se limitan a: el uso de resolución microbiana; la resolución de las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales tales como ácido mandélico, ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido láctico, y similares siempre que sea aplicable; o la resolución de las sales diastereoméricas formadas con bases quirales tales como brucina, alcaloides de cincona y sus derivados; y
55 similares. Comúnmente los métodos usados son recogidos por Jaques, et al. en Enantiomers, Racemates and Resolution; Wiley-Interscience, 1981. Por ejemplo, cuando sea apropiado, los compuestos de fórmula (I) se pueden resolver por tratamiento con aminas quirales, aminoácidos, aminoalcoholes o derivados de aminoácidos; mediante el uso de condiciones de reacción convencionales para convertir un ácido en una amida; mediante separación de los diastereómeros por medio de cristalización fraccionada o por medio de cromatografía; o mediante la preparación de
60 los estereoisómeros de fórmula (I) por medio de hidrólisis de la amida diastereomérica pura.

Según se utiliza en la presente memoria, los términos sal "farmacéuticamente aceptable" o sal "farmacológicamente

aceptable" generalmente se refiere a una sal o complejo del compuesto o compuestos en los que el compuesto puede ser aniónico o catiónico, y se han asociado un contra catión o anión, respectivamente, que se considera generalmente adecuado para el consumo humano o animal. Por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable puede referirse a una sal de un compuesto descrito en la presente memoria que se forma tras la reacción o complejación con un ácido cuyo anión se considera generalmente adecuado para el consumo humano o animal. En este aspecto, las sales farmacológicamente aceptables incluyen sales con ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos. Los ejemplos de las sales farmacológicamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, sulfato, fosfato, propionato, lactato, maleato, malato, succinato, tartrato, y similares.

Las sales también se pueden formar mediante desprotonación de un radical ácido del compuesto, tal como un radical ácido carboxílico, OH, o NH, y similares, utilizando una base tal como una base orgánica, una base inorgánica, una base organometálica, una base de Lewis, una base de Brønsted, o cualquiera de sus combinaciones. En los casos en que los compuestos portan un radical ácido, las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos, o sales con bases orgánicas, y similares. En este aspecto, los ejemplos de sales de metales alcalinos incluyen, pero no se limitan a sales de sodio y potasio, y los ejemplos de las sales con bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de meglumina, y similares. Las sales farmacológicamente aceptables se pueden preparar por medios convencionales. Los ejemplos adicionales de las sales farmacéuticamente aceptables, y los métodos de preparación de tales sales, se encuentran, por ejemplo, en Berg et al., J. Pharma. Sci, 66, 1-19 (1977).

En un aspecto adicional, esta invención también proporciona una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de la invención. En este aspecto, el al menos un compuesto puede estar presente en forma de un compuesto neutro, en forma de una sal, o en forma de cualquiera de sus combinaciones. Esta invención también abarca una composición que comprende al menos un compuesto de la invención, y comprende opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un portador, un agente auxiliar, un diluyente, un excipiente, un conservante, un solvato, o cualquiera de sus combinaciones. En otro aspecto, esta invención abarca una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención, y comprende opcionalmente adicionalmente un agente seleccionado entre un agente quimioterapéutico, un agente inmunosupresor, una citoquina, un agente citotóxico, un agente anti-inflamatorio, un agente antidislipidémico, un agente antirreumático, un agente cardiovascular, o cualquiera de sus combinaciones.

Adicionalmente, esta invención abarca una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto de la invención, y que comprende opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un portador, un agente auxiliar, un diluyente, un excipiente, un conservante, un solvato, o cualquiera de sus combinaciones, en donde la composición farmacéutica está en forma de un comprimido, una cápsula, un jarabe, un sello, un polvo, un gránulo, una solución, una suspensión, una emulsión, un bolo, una gragea, un supositorio, una crema, un gel, una pasta, una espuma, una pulverización, un aerosol, una microcápsula, un liposoma, o un parche transdérmico.

En otro aspecto de esta descripción, alternativamente, los compuestos se pueden formular y administrar en una forma de profármaco. En general, los profármacos comprenden derivados funcionales de los compuestos reivindicados que son susceptibles de ser activados o convertidos en la forma parental más activa enzimáticamente. Así, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarca el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto descrito específicamente o con un compuesto que puede no estar descrito específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de su administración al paciente. Se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados profármaco adecuados, por ejemplo, en Wihnan, 14 Biochem. Soc. Trans. 375-82 (1986); Stella et al., Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery, en Directed Drug Delivery 247-67 (1985).

Por lo tanto, en un aspecto, "profármacos" de los compuestos descritos en la presente memoria se refiere a especies que tienen grupos químicamente o metabólicamente escindibles en donde, en condiciones fisiológicas, las especies se convierten, proporcionan, liberan, o se transforman en los compuestos descritos en la presente memoria. De esta manera, los profármacos pueden liberar los compuestos activos farmacéuticamente *in vivo* descritos en la presente memoria. Por ejemplo, los profármacos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, profármacos que contienen fosfato, profármacos que contienen tiofosfato, profármacos que contienen sulfato, profármacos que contienen péptidos, profármacos modificados con D-aminoácidos, profármacos glicosilados, profármacos que contienen β -lactama, profármacos que contienen fenoxiacetamida opcionalmente sustituidos, profármacos que contienen fenilacetamida opcionalmente sustituidos, 5-fluorocitosina u otros profármacos de 5-fluorouridina que se pueden transformar en las especies más activas, y similares. En otro aspecto, los profármacos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a derivados de ácido carboxílico, sulfonamida, amina, hidroxilo, y similares, incluyendo otros grupos funcionales e incluyendo cualquiera de sus combinaciones.

En otro aspecto, esta invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende uno o más compuestos

de la invención y que comprende opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un portador, un agente auxiliar, un diluyente, un excipiente, un conservante, un solvato, o cualquiera de sus combinaciones. En un aspecto relacionado, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método de tratamiento de una afección o estado de enfermedad tal como dislipidemia, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, trastornos cardiovasculares tales como angina, isquemia, ictus, infarto de miocardio (IM), lesión por reperfusión, restenosis e hipertensión, y enfermedades vasculares diabéticas tales como la retinopatía diabética, y endotoxemia, que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto como se describe en la presente memoria.

Métodos de síntesis

En la presente memoria se proporcionan esquemas de reacción generales que detallan los enfoques de síntesis para los compuestos de bencilamina descritos en la presente memoria. Así, los compuestos de acuerdo con esta descripción se podrían preparar como se muestra en los Esquemas específicos y/o como se ilustra en los Ejemplos mediante el uso de métodos de síntesis y sustancias de partida convencionales, que están disponibles comercialmente o pueden ser sintetizados a partir de precursores disponibles comercialmente utilizando métodos sintéticos conocidos en la técnica, o variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la técnica. Cada variable en los siguientes esquemas se refiere a cualquier grupo compatible con la descripción de los compuestos proporcionados en la presente memoria. En cada esquema de síntesis o ejemplo proporcionados, los sustituyentes en cualquier estructura que se ilustran en el esquema o ejemplo que no están especificados se seleccionan como se describe de acuerdo con las fórmulas generales de los compuestos proporcionados en la presente memoria.

Los siguientes procedimientos generales se podrían utilizar en los esquemas de reacción y en los Ejemplos proporcionados en la presente memoria.

La halogenación se pudo llevar a cabo mediante el uso de reactivos tales como oxiclورو de fósforo (POCl_3), cloruro de tionilo (SOCl_2), y similares, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 80°C a aproximadamente 120°C , durante aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas, seguido de ajuste del pH de la mezcla resultante a un pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 7.

La aminación se pudo llevar a cabo mediante el uso de aminas en presencia de un disolvente seleccionado de entre acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida y similares, con o sin una base. Las bases adecuadas incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio, y similares. La temperatura de reacción fue típicamente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C , y la duración de la reacción estuvo típicamente en el intervalo de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 20 horas.

Por lo tanto un aspecto adicional de la invención se refiere a los procedimientos de preparación de los compuestos de las fórmulas proporcionadas en la presente memoria. Cualquier compuesto de cualquier fórmula descrita en la presente memoria puede obtenerse utilizando los procedimientos proporcionados en los esquemas de reacción, así como los procedimientos proporcionados en los ejemplos, mediante la selección de las sustancias de partida adecuadas y siguiendo procedimientos análogos. Por lo tanto, cualquier compuesto de cualquier fórmula descrita o ilustrada en la presente memoria, se puede obtener mediante el uso de las sustancias de partida y reactivos apropiados, con las sustituciones deseadas, y siguiendo procedimientos análogos a los descritos en la presente memoria. Por lo tanto, los expertos en la técnica entenderán fácilmente que los esquemas de reacción descritos en la presente memoria se pueden adaptar para preparar cualquier compuesto de esta descripción, por lo tanto cualquier discusión de una etapa concreta en un esquema de reacción pretende reflejar un método o un conjunto de condiciones que se pueden utilizar para llevar a cabo esa etapa. No se pretende que esta discusión de una etapa concreta sea limitante, sino más bien ilustrativa, de un método concreto y un conjunto de condiciones por medio de las cuales se puede efectuar esa etapa.

En un aspecto de esta descripción, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con esta invención se pudieron preparar como se ilustra en al menos uno de los siguientes Esquemas 1-5. En algunos casos, los reactivos correspondientes y las sustancias de partida estaban disponibles comercialmente. En otros casos, los reactivos y materiales de partida correspondientes se prepararon por medio de procedimientos de síntesis convencionales en la química orgánica y de heterociclos, y conocidos por un experto con un conocimiento práctico normal de la técnica pertinente. Estas técnicas eran análogas a la síntesis de intermedios o sustancias de partida estructuralmente similares conocidos y a los procedimientos descritos en las preparaciones y ejemplos siguientes. Por ejemplo las siguientes referencias describen los procedimientos exactos o procedimientos análogos para la preparación de muchos de los intermedios descritos en los Esquemas 1-5: Synlett., 2001, Núm.: 2, 251-253; Synthesis 2001, 1185-1196; Journal of Heterocyclic Chemistry, 1987, 351-355; Journal of Organic Chemistry Vol: 30, 1965, 3593-3596;

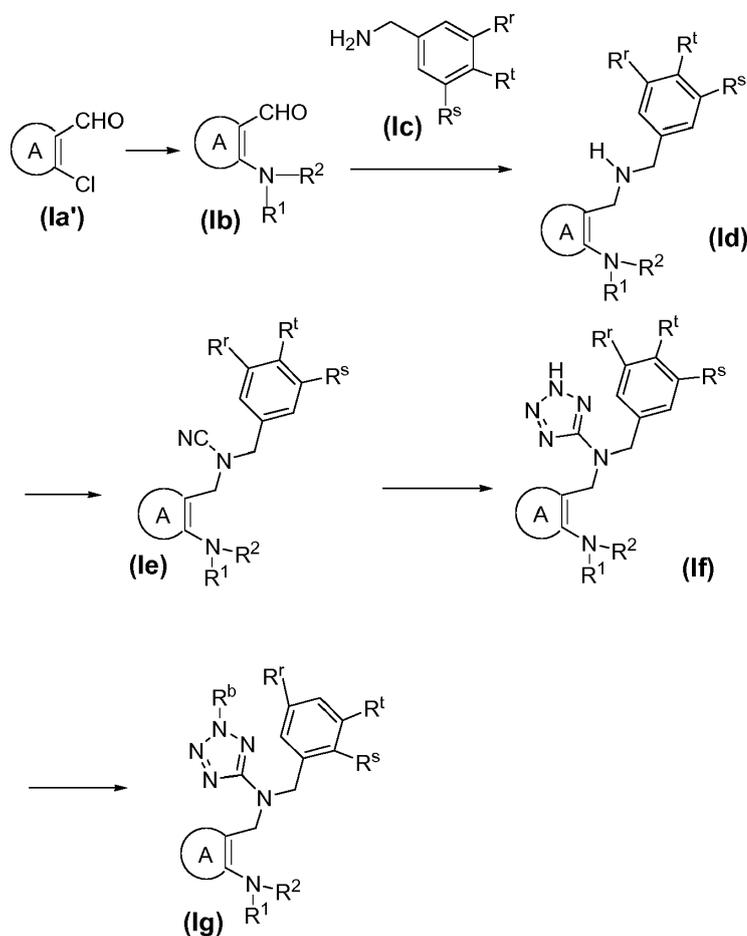
Journal of Heterocyclic Chemistry 1982, 809-811. Tales procedimientos conocidos incluyen la reducción de aldehídos, cianación, alquilación de aminas, bencilación, acilación de aminas, sulfonilación de aminas, aminación reductora, hidrólisis de nitrilos, esterificación de ácidos carboxílicos y conversiones de ácidos carboxílicos en amidas, y similares.

5 Por lo tanto, en los siguientes esquemas de síntesis representativos, las sustancias de partida estaban disponibles comercialmente o se preparaban fácilmente utilizando procedimientos bien conocidos, utilizando materiales de partida y/o reactivos que tenían la sustitución adecuada. Según requiera o permita el contexto de cualquier esquema o Ejemplo, los sustituyentes en cualquier estructura que no están especificados se seleccionan conforme a lo
10 dispuesto en la presente memoria en la descripción general de los compuestos descritos.

En un aspecto, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían prepararse de acuerdo con el siguiente esquema.

15 En un aspecto, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían prepararse de acuerdo con el siguiente esquema^a

Esquema 1



20 Las etapas representativas del Esquema 1 incluyen los siguientes. El compuesto de fórmula (la') se podría convertir en un compuesto de fórmula (lb) por medio de una reacción de aminación utilizando HNR^1R^2 , en un disolvente polar tal como N,N-dimetilformamida (DMF) y una base tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio. La reacción también se podría llevar a cabo en presencia de un disolvente tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, o tolueno. La base también se podría seleccionar entre carbonato de cesio, butóxido terciario de potasio, y similares.

25 La aminación reductora del compuesto de fórmula (lb) con un compuesto de fórmula (lc), en presencia de un agente reductor tal como $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$, $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$, NaBH_4 y similares, en un disolvente alcohólico ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, y similares, o un disolvente clorado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y similares, junto con un ácido tal como ácido acético o ácido clorhídrico diluido, proporciona un

compuesto de fórmula (I), en donde R^3 es típicamente hidrógeno. En un aspecto, la temperatura de la reacción se podría mantener de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C, y la duración de la reacción puede variar típicamente de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 5 horas.

5 El compuesto de fórmula (Id), se podría convertir en un compuesto de fórmula (Ie), en presencia de bromuro de cianógeno (CNBr), mediante el uso de un disolvente adecuado tal como dimetilformamida, acetonitrilo, un alcohol (C₁-C₁₀), o similares, junto con una base tal como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, bicarbonato de potasio, y similares. En un aspecto, la temperatura de la reacción se podría
10 mantener de aproximadamente 25°C a aproximadamente 55°C, y la duración de la reacción típicamente puede variar de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 5 horas.

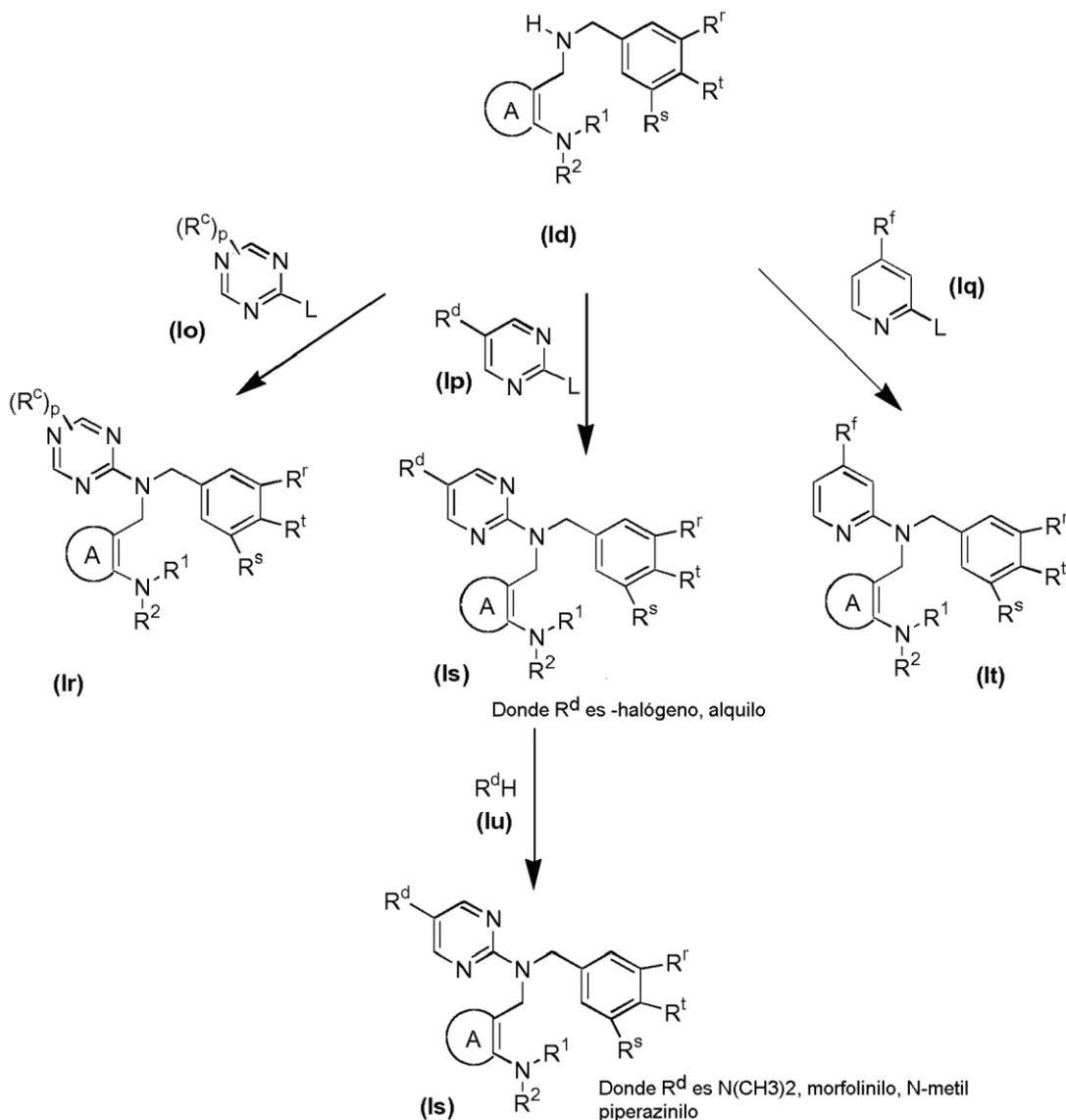
El compuesto de fórmula (Ie), se podría convertir en un compuesto de fórmula (If), haciendo reaccionar el compuesto ciano con azida de sodio o azida de potasio, en presencia de las sales de zinc tales como ZnBr₂. Los disolventes adecuados para esta reacción incluyen N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, alcoholes (C₁-C₁₀), y similares.

15 Los compuestos de fórmula (If) se podría convertir en un compuesto de fórmula (Ig) donde R^b se define como antes, haciendo reaccionar el compuesto de tetrazolilo con reactivos correspondientes, tales como haluros de alquilo o sulfatos de dialquilo, en presencia de una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, hidruro de sodio y similares, junto con un catalizador de transferencia de fase tal como haluro de tetraalquilamonio o haluro de tetraarilamonio, en un medio disolvente tal como agua, dimetilformamida, acetonitrilo, y
20 similares.

En otro aspecto más, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían prepararse de acuerdo con el siguiente esquema.

25

Esquema 2:

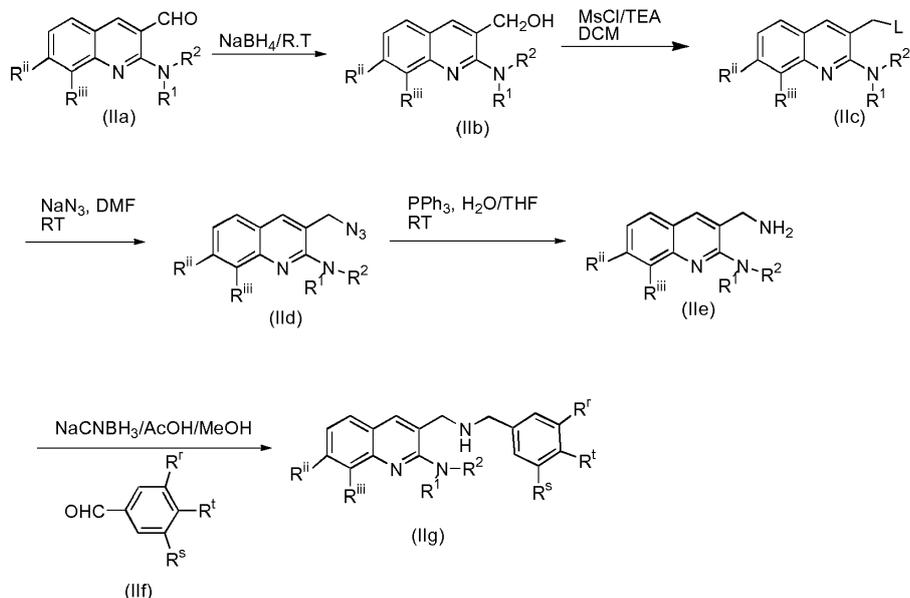


5 El compuesto de fórmula **(Id)** se podría convertir en un compuesto de fórmulas **(Ir)**, **(Is)** y **(It)** por medio de reacción con un compuesto de las fórmulas **(Io)**, **(Ip)** y **(Iq)**, respectivamente, en donde L representa un grupo eliminable tal como haluro. Se puede utilizar una base tal como trietilamina, diisopropilamina, carbonato de potasio, carbonato de sodio. La reacción también se podría llevar a cabo en presencia de diferentes disolventes, incluyendo, pero sin limitarse a, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares.

10 El compuesto de fórmula **(Is)** en donde R^d es halógeno se podría convertir en un compuesto de fórmula **(Is)**, en donde R^d es $-N(CH_3)_2$, morfolinilo, N-metilpiperazinilo por medio de reacción con un compuesto de fórmula **(Iu)** en donde R^d es $-N(CH_3)_2$, morfolinilo, N-metilpiperazinilo por medio de reacciones conocidas como la Reacción de Acoplamiento Cruzado de Buchwald-Hartwig.

15 En otro aspecto más, los compuestos de acuerdo con la presente invención se podrían preparar de acuerdo con el siguiente esquema.

Esquema 3



Las etapas representativas del Esquema 3 incluyen las siguientes:

5 El compuesto de fórmula (IIa) se podría convertir en un compuesto de fórmula (IIb) llevando a cabo la reducción, en un disolvente polar tal como metanol y un reactivo tal como borohidruro de sodio.

10 El compuesto de fórmula (IIb) se podría convertir a un compuesto de fórmula (IIc), en donde L es un grupo eliminable, mediante reacción con un reactivo tal como cloruro de metanosulfonilo o cloruro de p-toluenosulfonilo, en un disolvente tal como diclorometano.

15 El compuesto de fórmula (IIc) se podría convertir a un compuesto de fórmula (IIe) mediante reacción con azida de sodio o azida de potasio, seguido de conversión del grupo azida en un grupo -NH₂ por medio de métodos convencionales.

20 El compuesto de fórmula (IIe) se podría convertir en un compuesto de fórmula (IIg) llevando a cabo la aminación reductora con un compuesto de fórmula (IIf).

25 Los compuestos descritos en la presente memoria para controlar la actividad de CETP se pueden utilizar para prevenir o tratar una variedad de afecciones o enfermedades tales como las asociadas con el metabolismo de las lipoproteínas. Sin adherirse a ninguna teoría concreta, se cree que la actividad de la CETP puede afectar al nivel de HDL que contiene colesterol circulante. El aumento de la CETP puede producir una disminución en los niveles de HDL-C con respecto a los niveles de LDL-C y/o VLDL-C. Por ejemplo, la CETP desempeña un papel en la transferencia de ésteres de colesterol de HDL a VLDL y LDL, y por lo tanto en la alteración del perfil relativo de las lipoproteínas circulantes a uno que está asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (por ejemplo, disminución de los niveles de HDL-C e incremento de los niveles de VLDL-C y LDL-C). Adicionalmente, el aumento de los niveles de actividad de la CETP puede ser predictivo de un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. La modulación o inhibición de la actividad de la CETP, por lo tanto, puede ser un método profiláctico o terapéutico para la modulación de los niveles relativos de lipoproteínas para reducir o prevenir la progresión de, para inducir la regresión de, o reducir el riesgo de desarrollo de una variedad de afecciones o enfermedades, incluyendo enfermedades cardiovasculares, tales como la aterosclerosis.

35 Las cantidades eficaces se administran al sujeto en dosis y formulaciones que son seguras y eficaces, incluyendo, pero sin limitarse a, los intervalos ilustrados en la presente memoria. Como se describe en la presente memoria, las composiciones que comprenden al menos un compuesto que tiene una fórmula como se describe en la presente memoria, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden utilizar combinadas con otros agentes profilácticos o terapéuticos o en procedimientos que comprenden opcionalmente etapas tales como las actividades de los pacientes alterados, incluyendo, pero sin limitarse a, los cambios en el ejercicio o la dieta.

40 En un aspecto, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método de tratamiento o prevención de una afección o enfermedad en un sujeto mamífero, comprendiendo el método administrar al sujeto

una composición que comprende una cantidad profilácticamente o terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. En diversos aspectos, la afección o enfermedad es dislipidemia, aterosclerosis, una enfermedad vascular periférica, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, un trastorno cardiovascular (es decir, angina, isquemia, ictus, infarto de miocardio (IM), lesión por reperfusión, restenosis, hipertensión) o enfermedades vasculares diabéticas (es decir, retinopatía diabética, endotoxemia).

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método para disminuir o inhibir la actividad de la CETP en un sujeto mamífero, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad de una composición que comprende al menos un compuesto de la invención, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad es suficiente para disminuir o inhibir la actividad de CETP en el sujeto.

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método para aumentar las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en un sujeto mamífero, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad de una composición que comprende al menos un compuesto de la invención, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad es suficiente para aumentar las lipoproteínas de alta densidad (HDL) en el sujeto.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método para elevar la razón de HDL circulante con respecto a LDL, VLDL, o colesterol total circulantes en un sujeto mamífero, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad profilácticamente o terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método para alterar el catabolismo de colesterol HDL para disminuir el desarrollo de lesiones ateroscleróticas en un sujeto mamífero, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad de una composición que comprende al menos un compuesto de la invención, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad es suficiente para alterar el catabolismo del colesterol HDL lo que conduce a la disminución de desarrollo de lesiones ateroscleróticas.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método para disminuir las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en un sujeto mamífero, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad de una composición que comprende al menos un compuesto de la invención, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la cantidad es suficiente para disminuir la lipoproteína de baja densidad (LDL).

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método de tratamiento o prevención de la aterosclerosis en un sujeto mamífero, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad profilácticamente o terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método de tratamiento o prevención de la hiperlipidemia en un sujeto mamífero, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad profilácticamente o terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto esta invención proporciona una composición para su uso en un método para tratar o prevenir un trastorno mediado por la CETP en un sujeto mamífero, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad profilácticamente o terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método de tratamiento o prevención de la dislipidemia, la aterosclerosis, una enfermedad vascular periférica, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la hiperbetalipoproteinemia, la hipoalfalipoproteinemia, un trastorno cardiovascular, una enfermedad vascular diabética, o la endotoxemia. En un aspecto, el trastorno cardiovascular es angina de pecho, isquemia, ictus, infarto de miocardio (IM), lesión por reperfusión, restenosis o hipertensión.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades anteriores combinados/en concomitancia con uno o más de agentes reductores del colesterol LDL tales como inhibidores de la HMG CoA reductasa; inhibidores de la absorción de colesterol; fármacos antiobesidad; fármacos para el tratamiento trastorno de lipoproteínas; hipoglucemiantes: insulina; biguanidas; sulfonilureas; tiazolidinodionas; agonistas duales de PPAR; y/o mezclas de los mismos. Los compuestos de la presente invención combinados con inhibidores de la HMG CoA reductasa, proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP)/inhibidores de la secreción de

ApoB, inhibidores de la absorción de colesterol, fármacos antiobesidad, agentes hipoglucémicos pueden administrarse juntos o en el plazo mencionado con el fin de que actúen de manera sinérgica.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición profiláctica o terapéutica que comprende al menos un compuesto de la invención, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, un agente antihipertensivo. La hipertensión puede ser caracterizada como la presión arterial persistentemente elevada. De forma ilustrativa, un adulto que tiene una presión arterial sistólica que es persistentemente de al menos aproximadamente 140 mmHg o una presión arterial diastólica que es al menos aproximadamente 90 mmHg se pueden clasificar como hipertensos. Estados hiperlipidémicos tales como la aterosclerosis pueden tener un efecto sobre la hipertensión.

Para la utilización del régimen de dosificación, los compuestos de la presente invención se seleccionan de acuerdo con una variedad de factores que incluyen el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y el estado médico del paciente; la gravedad de la afección a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleado. Un médico experto, veterinario o clínico puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición.

Los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden administrar por cualquier vía apropiada, incluyendo, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, intramuscular, subcutánea, sublingual, transdérmica, bronquial, faringolaríngea, intranasal, tópica tal como mediante una crema o pomada, rectal, intraarticular, intracisternal, intratecal, intravaginal, intraperitoneal, intraocular, mediante inhalación, bucal o como una pulverización oral o nasal.

Las dosis orales de las composiciones de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, variarán de aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos preferidos para la presente invención se pueden administrar en forma intranasal a través de uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de rutas transdérmicas, utilizando las formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos normales en la técnica. Para ser administrada en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, sustancialmente continua en lugar de intermitente a lo largo de todo el régimen de dosificación.

Los compuestos descritos en la presente memoria en detalle pueden formar el ingrediente activo, y se administran típicamente mezclados con diluyentes, excipientes o portadores farmacéuticos adecuados (denominados aquí colectivamente como materiales "portadores") seleccionados adecuadamente con respecto a la forma pretendida de administración, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y coherentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un, vehículo oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable, inerte tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier vehículo inerte farmacéuticamente aceptable oral, no tóxico tal como etanol, glicerol, agua y similares. Por otra parte, también se pueden incorporar a la mezcla cuando se desee o sea necesario, aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos un compuesto de la invención.

En otro aspecto, esta invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende:

al menos un compuesto de la invención; y
que comprende opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un portador, un agente auxiliar, un diluyente, un excipiente, un conservante, un solvato, o cualquiera de sus combinaciones.

En otro aspecto mas, esta invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende:

al menos un compuesto de la invención; y
 que comprende opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un portador, un agente auxiliar, un diluyente, un excipiente, un conservante, un solvato, o cualquiera de sus combinaciones;
 5 en el que la composición farmacéutica está en la forma de un comprimido, una cápsula, un jarabe, un sello, un polvo, un gránulo, una solución, una suspensión, una emulsión, un bolo, una pastilla, un supositorio, una crema, un gel, una pasta, una espuma, un aerosol, un aerosol, una microcápsula, un liposoma, o un parche transdérmico.

10 En otro aspecto adicional, esta invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende:

al menos un compuesto de la invención;
 que comprende opcionalmente un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre un portador, un agente auxiliar, un diluyente, un excipiente, un conservante, un solvato, o cualquiera de sus combinaciones; y
 15 que comprende adicionalmente un agente seleccionado entre un agente quimioterapéutico, un agente inmunosupresor, una citoquina, un agente citotóxico, un agente anti-inflamatorio, un agente antirreumático, un agente antidisipilidémico, un agente cardiovascular, o cualquiera de sus combinaciones

De acuerdo con ello, además de los compuestos de la invención, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender adicionalmente al menos uno de cualquier agente auxiliar adecuado, tal como, pero no limitado a, diluyentes, aglutinantes, estabilizantes, tampones, sales, disolventes lipófilos, conservantes, coadyuvantes, o similares. En un aspecto de la presente invención, se emplean agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos y métodos para la preparación de tales soluciones estériles se conocen bien en la técnica y se pueden encontrar en textos bien conocidos tales como, pero no limitados a,
 20 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Gennaro, Ed., 18ª Edición, Mack Publishing Co. (1990)). Se pueden seleccionar rutinariamente portadores farmacéuticamente aceptables que son adecuados para el modo de administración, la solubilidad y/o estabilidad del compuesto.

Para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, un compuesto se puede combinar con un portador oral, no tóxico, inerte farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua, y similares. Además, cuando se desea o es necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón; gelatina; azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa; edulcorantes de maíz; gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa; polietilenglicol; ceras; y similares. Los lubricantes utilizados en estas formas
 35 de dosificación incluyen, sin limitación, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

Las preparaciones farmacéuticas contienen al menos un compuesto de la presente invención, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para inhibir la actividad de la CETP y prevenir o tratar las diversas afecciones o enfermedades atribuibles a la actividad de la CETP. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente dicha cantidad eficaz. Las preparaciones pueden opcionalmente contener otros ingredientes, incluyendo, por ejemplo, un fármaco antihipertensivo.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión de líquida de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite y como un bolo, y similares.

La invención se refiere adicionalmente a la administración de al menos un compuesto de la invención por las siguientes rutas, incluyendo, pero sin limitarse a administración oral, parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginosa, intracavitaria, intracelular, intracelular, intracerebroventricular, intracólica, intracervical, intragástrica, intrahepática, intramiocárdica,
 55 intraósea, intrapélvica, intrapericárdica, intraperitoneal, intrapleural, intraprostática, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretiniana, intraespinal, intrasinovial, intratorácica, intrauterina, intravesical, en embolada, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal, medios iontoforéticos, o medios transdérmicos.

Una composición que comprende al menos un compuesto de la presente invención se puede administrar a una frecuencia y durante un periodo de tiempo eficaz para conseguir un efecto terapéutico, que debe entenderse en el contexto de un régimen de administración repetida a tal frecuencia y a lo largo de tal periodo. En algunos aspectos, una composición se administra a una frecuencia y durante un periodo de tiempo eficaz para aumentar una expresión

- de HSPG. En algunos aspectos, una composición se puede administrar en una sola dosis diaria, o una dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces al día. Típicamente y más convenientemente, una composición se administra al menos una vez al día, pero en ciertas situaciones menos frecuentes, por ejemplo, dos veces por semana o semanalmente, la administración puede ser eficaz. Para mayor beneficio, la administración debe continuar durante un período prolongado, por ejemplo al menos aproximadamente 3 meses, o al menos aproximadamente 6 meses, o al menos aproximadamente 1 año, o al menos aproximadamente 2 años, o al menos aproximadamente 3 años. En un aspecto, la administración continúa desde un tiempo de iniciación durante sustancialmente el resto de la vida del mamífero.
- 5
- 10 La selección y/o las cantidades de compuestos individuales pueden variar, si se desea, a lo largo del período de administración. En un aspecto, se administra a un mamífero una única composición de esta invención durante todo el período de administración. En otros aspectos, se administran al mamífero diferentes composiciones que comprenden al menos un compuesto en diferentes momentos.
- 15 Las dosis de los compuestos se pueden ajustar basándose en el peso corporal y por lo tanto pueden ser adecuadas para cualquier sujeto, independientemente del tamaño del sujeto.
- En un aspecto de esta invención, la dosis oral diaria comprende una cantidad de compuesto total de al menos aproximadamente 0,0001 mg por kg de peso corporal, de forma ilustrativa de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 5 mg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 mg por kg de peso corporal.
- 20
- En otro aspecto, una inyección intravenosa diaria comprende una cantidad de compuesto total de al menos aproximadamente 0,0001 mg por kg de peso corporal, de forma ilustrativa de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 0,5 mg, de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 0,25, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,03 mg por kg de peso corporal peso.
- 25
- Ilustrativamente, se puede elaborar un comprimido para la administración oral para comprender una cantidad total de compuesto de aproximadamente 0,001 mg, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,2 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, o aproximadamente 1.000 mg.
- 30
- 35
- En un aspecto, una composición comprende un contenido de ingrediente activo de al menos aproximadamente 0,01% en peso de la composición, ilustrativamente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 99%, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 90%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 80%, de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 50% en peso de la composición. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con otras sustancias para producir una sola forma de dosificación varía dependiendo del sujeto tratado y del modo concreto de administración.
- 40
- 45 Una cantidad eficaz del fármaco se suministra normalmente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. En un aspecto, el intervalo es de aproximadamente 0,2 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. En otro aspecto, el intervalo es de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 veces por día.
- 50
- Se pueden emplear la administración simultánea o la administración sucesiva de los compuestos de la presente invención y otros agentes terapéuticos, tales como agentes quimioterapéuticos, agentes inmunosupresores, citoquinas, agentes citotóxicos, compuestos nucleolíticos, isótopos radiactivos, receptores y enzimas activadoras de profármacos, que puede ser de origen natural o producidos por métodos recombinantes. La administración combinada incluye la administración simultánea, utilizando formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en donde preferiblemente hay un periodo de tiempo, mientras que ambos (o todos) los agentes terapéuticos activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.
- 55
- 60 Se ha de entender que esta invención no se limita a la metodología, síntesis, formulaciones, protocolos, líneas celulares, construcciones y reactivos concretos descritos en la presente memoria y como tal puede variar. Se debe entender también que la terminología utilizada en la presente memoria tiene para el propósito de describir solamente

aspectos concretos, y no pretende limitar el alcance de la presente invención.

Todas las publicaciones, patentes, y otras referencias mencionadas en la presente memoria se proporcionan para el propósito de describir y revelar, por ejemplo, las construcciones y metodologías que se describen en estas referencias, que podrían ser utilizadas en relación con la invención actualmente descrita.

Definiciones y terminología

Los grupos definidos para los diversos símbolos utilizados en las fórmulas de esta descripción, así como los sustituyentes opcionales definidos en los grupos, se pueden definir de la siguiente manera. A menos que se especifique lo contrario, se pretende que cualquier recitación del número de átomos de carbono en un grupo concreto haga referencia al grupo "base" no sustituido, por lo tanto, cualquier sustituyente recitado en un grupo base se describe por su propia definición, incluyendo su propia limitación del número de átomos de carbono. A menos que se especifique lo contrario, todos los isómeros estructurales de una estructura dada, por ejemplo, todos los enantiómeros, diastereoisómeros, y regioisómeros, se incluyen dentro de esta definición.

Los términos "halógeno" o "halo" incluye flúor, cloro, bromo, o yodo.

El término grupo "alquilo" se utiliza para referirse tanto a grupos alquilo lineales como ramificados. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, o decilo, y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono. También a menos que se especifique lo contrario, todos los isómeros estructurales de una estructura dada, por ejemplo, todos los enantiómeros y todos los diastereómeros, se incluyen dentro de esta definición. Por ejemplo, a menos que se especifique lo contrario, se entiende que el propilo término incluye *n*-propilo e *iso*-propilo, mientras que se entiende que el término butilo incluye *n*-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, *sec*-butilo, y así sucesivamente.

El término "arilo" se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido de 6 a 14 átomos de carbono. Los grupos ilustrativos incluyen fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, indano, fluoreno, y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo arilo tiene típicamente de 6 a 14 átomos de carbono.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo que contiene al menos un halógeno y una porción alquílica como se define anteriormente, es decir, un haloalquilo es un grupo alquilo sustituido que está sustituido con uno o más halógenos. A menos que se especifique lo contrario, todos los isómeros estructurales de una estructura dada, por ejemplo, todos los enantiómeros y todos los diastereómeros, se incluyen dentro de esta definición. Los grupos haloalquilo ilustrativos incluyen fluorometilo, clorometilo, fluoroetilo, cloroetilo, trifluorometilo, y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo haloalquilo tiene de 1 a 12 átomos de carbono.

Un grupo "cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico que puede ser mono o policíclico. Los grupos cicloalquilo ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, y ciclodecilo. A menos que se especifique lo contrario, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 15 átomos de carbono.

Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo -O(alquilo), donde alquilo se ha definido en la presente memoria. Por lo tanto, a menos que se especifique lo contrario, todos los isómeros de una estructura dada se incluyen dentro de una definición. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *isopropoxi*, *n*-butoxi, *isobutoxi*, *t*-butoxi, y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alcoxi tiene de 1 a 12 átomos de carbono. A menos que se especifique lo contrario, todos los isómeros estructurales de una estructura dada, por ejemplo, todos los enantiómeros y todos los diastereómeros, se incluyen dentro de esta definición. Por ejemplo, a menos que se especifique lo contrario, se entiende que el propoxi término incluye *n*-propoxi e *iso*-propoxi.

"Heterociclilo" es un sistema anular no aromático, saturado o insaturado, monocíclico o policíclico de 3 a 10 miembros que tiene al menos un heteroátomo o heterogrupo seleccionado entre -O-, >N-, -S-, >NR-, >SO₂ >CO, y similares, en donde R es hidrógeno o un alquilo, arilo o acilo sustituidos o no sustituidos, como se define en la presente memoria. Los grupos heterociclilo ilustrativos incluyen aziridinilo, imidazolidinilo, 2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazolenilo, oxazolidinilo, isooxazolidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo, 2,5-dihidro-1H-imidazolilo, y similares. A menos que se especifique lo contrario, un grupo heterociclilo tiene típicamente de 2 a 10 átomos de carbono. Un grupo heterociclilo puede estar unido a través de un heteroátomo que se desprotona formalmente o un grupo heterociclilo puede estar unido a través de un átomo de carbono del grupo heterociclilo.

Se pretende que un radical "cíclico", incluyendo un radical monocíclico o un radical bicíclico, a menos que se especifique lo contrario, incluya todos los grupos cíclicos descritos en la presente memoria, por ejemplo, un grupo heteroarilo, un grupo heterociclilo, un grupo heterocicloalquilo, y/o un grupo heteroariloxi.

Un grupo "(cicloalquil)alquilo", se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con un sustituyente cicloalquilo, en donde alquilo y cicloalquilo se definen en la presente memoria. Por lo tanto, la porción de grupo cicloalquilo puede ser un grupo alquilo mono o policíclico. A menos que especifique lo contrario, un grupo (cicloalquil)alquilo puede tener hasta 20 átomos de carbono, independientemente de cómo se distribuyan los átomos de carbono entre la porción alquílica y la porción cicloalquílica del grupo, y que incluye todas las posibles esteroquímicas y todas las regioquímicas. Por ejemplo, en un aspecto, un alquilo sustituido con cicloalquilo puede comprender un cicloalquilo (C₃-C₁₀) unido a un grupo alquilo C₁-C₁₀, en donde la porción cicloalquílica puede ser mono o policíclica. Los grupos (cicloalquil)alquilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilpropilo, ciclobutilmetilo, ciclobutiletilo, ciclobutilpropilo, ciclopentilmetilo, ciclopentiletilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, ciclohexilpropilo, cicloheptilmetilo, cicloheptiletilo, ciclooctilmetilo, ciclooctiletilo, ciclooctilpropilo, y similares.

Adicionalmente, el significado de ciertos términos y frases adicionales empleados en la memoria descriptiva, se puede definir de la siguiente manera.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "compuesto" incluye tanto el singular como el plural, e incluye una sola entidad o entidades combinadas que tienen al menos el efecto descrito en la presente memoria y combinaciones, fragmentos, análogos o derivados de tales entidades.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "sustancia" se refiere ampliamente a cualquier material de una clase o constitución particular. Los ejemplos de una "sustancia" pueden incluir, sin limitación, un elemento químico, una molécula, un compuesto, una mezcla, una composición, una emulsión, un agente quimioterapéutico, un agente farmacológico, una hormona, un anticuerpo, un factor de crecimiento, un factor celular, un ácido nucleico, una proteína, un péptido, un peptidomimético, un nucleótido, un carbohidrato, y combinaciones, fragmentos, análogos o derivados de tales entidades.

Los términos "tratamiento", "tratando", "tratar", y similares se utilizan en la presente memoria para referirse en general a cualquier procedimiento, aplicación, terapia, etc., en donde un mamífero está sujeto a atención médica con el objeto de obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado para mejorar la afección o enfermedad del mamífero, directa o indirectamente. El efecto puede ser terapéutico en términos de una estabilización o curación parciales o completas para una enfermedad y/o efecto adverso atribuible a la enfermedad. El efecto también puede incluir, por ejemplo, la inhibición de los síntomas de la enfermedad (es decir, detención de su desarrollo) o el alivio de los síntomas de la enfermedad (es decir, inducción de la regresión de la enfermedad o síntoma).

Según se utiliza en la presente memoria, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de al menos un compuesto descrito en la presente memoria, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que es suficiente para lograr el efecto biológico o médico que se busca en un mamífero, sistema, tejido o célula.

Los términos "previniendo", "prevenir", "prevención", y similares se utilizan en la presente memoria para referirse en general a cualquier procedimiento, aplicación, terapia, etc., en donde un mamífero está sujeto a atención médica con el objeto de obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado para prevenir la aparición de la afección o enfermedad clínicamente evidente o prevenir el inicio de una etapa preclínica evidente de una afección o enfermedad. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevención o reducción del riesgo de aparición de una afección o enfermedad o de sus síntomas total o parcialmente.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que previene o reduce el riesgo de aparición del efecto biológico o médico que se busca evitar en la célula, tejido, sistema, o mamífero.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "activación" se refiere a cualquier alteración de una vía de señalización o de la respuesta biológica incluyendo, por ejemplo, aumentos por encima de los niveles basales, la restauración a los niveles basales a partir de un estado inhibido, y la estimulación de la vía por encima de los niveles basales.

En general, un experto en la técnica sabe que la valencia debe ser conservada para todas las moléculas estables. Por lo tanto, se requiere la implicación de los átomos de hidrógeno necesarios y disponibles para completar la valencia en todas las estructuras, incluyendo la Fórmula I, a menos que se indique explícitamente lo contrario.

Publicaciones y patentes mencionadas en la presente memoria se detallan con el fin de describir, por ejemplo, las construcciones y metodologías que se proporcionan en las publicaciones y patentes, que podrían ser utilizadas en conexión con la presente invención. Nada en la presente memoria debe interpretarse como una admisión de que los

autores de la presente invención no tienen derecho a perfechar este tipo de publicaciones, patentes u otra descripción en virtud de la invención anterior.

5 En la medida en que cualquier definición o uso proporcionado por cualquier documento incorporado a la presente memoria como referencia entre en conflicto con la definición o el uso previsto en la presente memoria, prevalece la definición o uso previstos en la presente memoria.

10 Cuando los solicitantes describen o reivindican un intervalo de cualquier tipo, por ejemplo un intervalo de temperaturas, un intervalo de números de átomos, una razón molar, o similares, la intención de los solicitantes es describir o reivindicar individualmente cada número posible de manera que pudiera abarcar razonablemente tal intervalo, así como subintervalos y combinaciones de subintervalos cualesquiera abarcados en el mismo. Por ejemplo, cuando los solicitantes describen o reivindican un radical químico que tiene un cierto número de átomos de carbono, la intención de los solicitantes es describir o reivindicar individualmente cada número posible que pudiera abarcar tal intervalo, de acuerdo con la presente descripción. Por ejemplo, la descripción de que R se selecciona independientemente entre un grupo alquilo que tiene hasta 12 átomos de carbono, o en lenguaje alternativo un grupo alquilo C₁ a C₁₂, según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo R que puede seleccionarse independientemente entre un grupo hidrocarbilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 átomos de carbono, así como cualquier intervalo entre estos dos números, por ejemplo, un grupo alquilo C₃ a C₈, y también incluye cualquier combinación de los intervalos entre estos dos números, por ejemplo, un grupo hidrocarbilo C₃ a C₅ y C₇ a C₁₀. En otro ejemplo, mediante la descripción de que la razón molar normalmente abarca el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,1, los solicitantes tienen la intención de especificar que la razón molar se puede seleccionar de aproximadamente 0,1:1, aproximadamente 0,2:1, aproximadamente 0,3:1, aproximadamente 0,4:1, aproximadamente 0,5:1, aproximadamente 0,6:1, aproximadamente 0,7:1, aproximadamente 0,8:1, aproximadamente 0,9:1, aproximadamente 1,0:1, o aproximadamente 1,1:1.

25 Los solicitantes se reservan el derecho a establecer una condición excluyente o a excluir cualquier miembro individual de cualquiera de tales grupos, incluyendo sub-intervalos o combinaciones cualesquiera de los subintervalos dentro del grupo, que pueda reivindicarse de acuerdo con un intervalo o de cualquier manera similar, si por alguna razón los Solicitantes optaran por reivindicar menos de la totalidad de la descripción, por ejemplo, para dar cuenta de una referencia de la cual los Solicitantes pueden no ser conscientes en el momento de la presentación de la solicitud. Además, los Solicitantes se reservan el derecho al establecimiento de una condición excluyente o a excluir sustituyentes, compuestos, ligandos, estructuras, o grupos individuales cualesquiera de los mismos, o miembros cualesquiera de un grupo reivindicado, si por alguna razón los Solicitantes optaran por rivindicar menos de la totalidad de la descripción, por ejemplo, para dar cuenta de una referencia de la cual los Solicitantes pudieran no ser conscientes de en el momento de la presentación de la solicitud.

Las siguientes referencias describen ciertos compuestos heterocíclicos.

Tabla-1. Referencias que describen compuestos heterocíclicos.

Núm. de publicación o de Patente	Título
WO2005097806	Preparación de derivados de piperidina heterocíclicos como inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol
WO2005095395	Preparación de 1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridin-4-aminas como inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol
WO2005095409	Preparación de 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-aminas como inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol
WO2005030185	Método de utilización de inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) para inhibir la producción de lipoproteínas remanentes
US2004039018	Uso de inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) y agentes antihipertensivos e inhibidores de la HMG-CoA de la reductasa opcionales para el tratamiento de afecciones cardiovasculares
WO2000017165	Preparación de 4-amino-sustituido 2-sustituido 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas como inhibidores de la CEPT
US2004053842	Uso terapéutico y las composiciones farmacéuticas de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) e inhibidores de HMG-CoA reductasa opcionales y/o agentes

ES 2 615 340 T3

Núm. de publicación o de Patente	Título
	antihipertensivos
WO2003000295	Formulaciones auto-emulsionantes de inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo y tensioactivos
WO2002011710	Composiciones farmacéuticas de inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo
US2003198674	Formas de dosificación de liberación controlada que contienen inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterilo
WO2003063832	Composiciones farmacéuticas que comprenden una dispersión amorfa sólida de inhibidores de la CETP
US2003104063	Composiciones farmacéuticas que contienen una dispersión sólida de un fármaco poco soluble en una matriz y un polímero potenciador de la solubilidad
US2003054037	Composiciones farmacéuticas de adsorbatos de fármaco amorfo
US2003170309	Composiciones farmacéuticas que contienen conjuntos de polímero y fármaco
US2003072801	Composiciones farmacéuticas que comprenden polímeros potenciadores de la concentración
US2004185102	Formas de dosificación que comprenden un inhibidor de CETP y un inhibidor de HMG-CoA
WO2005000811	Preparación de 3-aminopirrolidinas como inhibidores de la captación de monoaminas
US2005049239	Preparación de aroilpiperidinas y compuestos relacionados como inhibidores selectivos del transportador de glicina de tipo 2 (GlyT2)
WO2005021525	Preparación de aroilpiperidinas y compuestos relacionados como inhibidores selectivos del transportador de glicina de tipo 2 (GlyT2)
WO2004078169	Uso de agonistas selectivos del receptor EP2 en el tratamiento médico de la hipertensión pulmonar y otras afecciones
WO2004078128	Preparación de diarilureas que contienen piridina útiles en el tratamiento de cáncer y otros trastornos
WO2004073709	Preparación de compuestos de aminas terciarias como agentes antimicrobianos
WO2003087088	Preparación de compuestos de piridona y pirimidona como inhibidores de la enzima Lp-PLA2
WO2003030909	Preparación de 2- y 4-aminopirimidinas N-sustituidas con un anillo bicíclico para su uso como inhibidores de quinasa en el tratamiento del cáncer
WO2002090349	N-óxidos de piridilmetilntranilamidas como inhibidores de VEGFR II quinasa
WO2002070462	Preparación de ácidos aminocarboxílicos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares
WO2002068417	Compuestos heteropolicíclicos, particularmente 1,2,4-oxadiazoles sustituidos con piridilo y fenilo y análogos, y su uso como antagonistas de los receptores metabotrópicos de glutamato para inhibir el daño neuronal
WO2002042273	Preparación de derivados de ácidos aromáticos útiles como inhibidores de serina proteasa
WO2002022584	Preparación de compuestos de aril-alkil-arilo heterocíclicos sustituidos como inhibidores de trombina
WO2001085671	Preparación de antranilamidas (heterociclilo) como inhibidores de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular
WO2001060458	inhibidores de piperazina de prenil-proteína transferasa para uso antitumoral
WO2001060369	inhibidores de piperazina de prenil-proteína transferasa para la terapia antitumoral

ES 2 615 340 T3

Núm. de publicación o de Patente	Título
WO2001056560	Preparación de aminoácidos sustituidos como inhibidores de la esfingomielinasa neutra
WO2001022954	Derivados del ácido indolil-3-glioxílico que comprenden propiedades terapéuticamente valiosas
WO2001000623	Método de producción de derivados de nitroguanidina y nitroenamina
JP2001163779	Agonistas de receptores de prostaglandina y profármacos para el tratamiento del trastorno eréctil masculino
EP1108426	Agonistas de receptores de prostaglandina y profármacos para el tratamiento del trastorno eréctil masculino
DE19962300	Preparación de N-(piridin-4-il)[1-(4-aminobencil)indol-3-il]glioxilamidas como agentes antitumorales
US2001014690	Preparación de N-(piridin-4-il)[1-(4-aminobencil)indol-3-il]glioxilamidas como agentes antitumorales
US6432987	Preparación de N-(piridin-4-il)[1-(4-aminobencil)indol-3-il]glioxilamidas como agentes antitumorales
CA2395259	Preparación de N-(piridin-4-il)[1-(4-aminobencil)indol-3-il]glioxilamidas como agentes antitumorales
WO2001047913	Preparación de N-(piridin-4-il)[1-(4-aminobencil)indol-3-il]glioxilamidas como agentes antitumorales
DE19930075	Preparación de aminoarilsulfonamidas como antivirales
WO2001002350	Preparación de aminoarilsulfonamidas como antivirales
WO2000050398	Preparación de derivados de fenilo y piridinilo como antagonistas del receptor NK-1
US6121271	Preparación de derivados de nafto[2,3-b]heteroar-4-ilo para el tratamiento de trastornos metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina o hiperglucemia
DE19845202	Estimulante del crecimiento del cabello
WO2000019969	Estimulante del crecimiento del cabello
WO9951224	Preparación de indolilglioxilamidas como agentes antitumorales
WO9919300	Preparación de los agonistas de prostaglandina y su uso para tratar trastornos óseos
US6008362	Elevación del colesterol HDL por 2-(4-cloro-1-aril-butilideno)-hidrazinocarbotioamidas
US5977170	Preparación de carbamatos de 4-[(aminotioxometil)hidrazono]-4-arilbutilo como elevadores del colesterol HDL
JP11209366	Preparación de cromanos y productos farmacéuticos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca
WO9857928	Elevación del colesterol HDL por 2-(4-cloro-1-aril-butilideno)hidrazinocarbotioamidas
WO9857927	Elevación del colesterol HDL por carbamatos de 4-[(aminotioxometil)hidrazono]-4-arilbutilo
WO9857925	Elevación del colesterol HDL por carbamatos de 2-[(aminotioxometil)hidrazono]-2-ariletilo
WO9827053	Preparación de derivados de sulfonamida y carboxamida como fármacos
WO9809946	Preparación de nuevas, indol-3-glioxilamidas N-sustituidas como antiasmáticos, agentes antialérgicos e inmunosupresores/inmunomoduladores
DE19615262	Fenilglicinol amidas como agentes antiateroscleróticos
EP802188	Fenilglicinol amidas como agentes antiateroscleróticos
WO9616650	Antibacteriano o bactericida que comprende un derivado de 2-aminotiazol y sus sales

Núm. de publicación o de Patente	Título
US5491152	Derivados que inhiben ACAT de éteres y sulfuros cíclicos para el tratamiento de la aterosclerosis
JP08092225	Preparación de derivados de O-(1,2,4-triazol-5-il)glicolamida como herbicidas
JP08092224	Preparación de derivados de 3,5-difenil-1,2,4-triazol como insecticidas y acaricidas
WO9505363	Derivados de amidina con actividades de la óxido nítrico sintetasa
US5422355	(Ariialquil)aminas antidepresivas como agonistas de autorreceptores de GABA
DD294706	(Ariialquil)aminas antidepresivas como agonistas de autorreceptores de GABA
US5086073	(Ariialquil)aminas antidepresivas como agonistas de autorreceptores de GABA
US5260331	(Ariialquil)aminas antidepresivas como agonistas autorreceptores de GABA
JP07285962	Preparación de derivados de (piridiloxi)pirazol como herbicidas
WO9413636	Preparación de N-carbamoil-2-[(aminoalquil)carbamoilalcoxi]azetidionas y análogos como inhibidores de elastasa
US5348953	Preparación de azetidionas como agentes antiinflamatorios y antidegenerativos
CN1068815	Preparación de azetidionas como agente antiinflamatorio y antidegenerativo
ZA9204659	Preparación de azetidionas como agente antiinflamatorio y antidegenerativo
AU9218582	Preparación de azetidionas como agente antiinflamatorio y antidegenerativo
AU660026	Preparación de azetidionas como agente antiinflamatorio y antidegenerativo
WO9413636	Preparación de azetidionas como agente antiinflamatorio y antidegenerativo
EP604798	Derivados de N-arilhidrazina como insecticidas y acaricidas
EP585500	Diarilpiperazinacetamidas como agentes antimuscarínicos
WO9405648	Diarilpiperazinacetamidas como agentes antimuscarínicos
WO9310099	Derivados de pirazolglicolamida como productos agroquímicos
EP553016	Preparación de naftalenamidas y sulfonamidas, sus formulaciones farmacéuticas y su afinidad por los receptores serotoninérgicos
JP01104052	Preparación de derivados de piridina como antagonistas y vasodilatadores de leucotrienos

5 Los solicitantes se reservan el derecho a establecer una condición de exclusión o a restringir cualquier reivindicación presentada actualmente, o cualquier reivindicación que pueda ser presentada en esta o cualquier otra solicitud basada en esta descripción, incluidas las reivindicaciones extraídos cualquier género o subgénero descritos en la presente memoria, cualquier compuesto o grupo de compuestos descritos en cualquiera referencia, incluyendo cualquier referencia proporcionada en la presente memoria.

10 Los siguientes acrónimos, abreviaturas, términos y definiciones se han utilizado en toda esta descripción. Los siguientes acrónimos, abreviaturas, términos y definiciones se han utilizado a lo largo de la sección experimental.

15 **Acrónimos y abreviaturas:** THF (tetrahidrofurano), DMF (*N,N*-dimetilformamida), IPA (isopropanol), TBAB (bromuro de tetra-*n*-butilamonio), TBTU [tetrafluoroborato de O-(Benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio] DIPEA (diisopropiletilamina) DCM (diclorometano), DCE (dicloroetano), EDCI [1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida], DIBAL (hidruro de diisobutilaluminio), LAH (hidruro de litio y aluminio), POCl₃ (oxicloruro de fósforo) g o gm (gramos), L (litro), mL (mililitros), pf (punto de fusión), rt o RT (temperatura ambiente de 20-40°C), durante la noche (8-12 horas) ac (acuoso), min (minuto), h o hr (hora), min (minutos), atm (atmósfera), conc. (concentrado), MS o espectrometría de masas (espectroscopía /espectrometría de masas), RMN (resonancia magnética nuclear), IR (espectroscopia infrarroja), RB (fondo redondo), RBF (matraz de fondo redondo). Además de estas siglas, se utilizan en todo abreviaturas químicas convencionales para los radicales químicos, tales como Me para metilo, Et para etilo,

y similares. **abreviaturas de RMN:** br (ancho), apto (aparente), s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteteto), dq (doblete de cuartetos), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes), m (multiplete).

Procedimientos generales de síntesis.

5 La temperatura ambiente se define como un intervalo de temperatura ambiente, típicamente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 35°C. La temperatura de un baño de hielo (hielo triturado y agua) se define como un intervalo, típicamente de aproximadamente -5°C a aproximadamente 0°C. La temperatura a reflujo se define como \pm 15°C del punto de ebullición del disolvente de reacción primario. Durante la noche se define como un intervalo de tiempo de aproximadamente 8 a aproximadamente 16 horas. La filtración a vacío (aspirador de agua) se define por ocurrir en un intervalo de presiones, típicamente de aproximadamente 5 mm Hg a aproximadamente 15 mm Hg. El secado a vacío se define por el uso de una bomba de alto vacío en un intervalo de presiones, típicamente de aproximadamente 0,1 mm Hg a aproximadamente 5 mm Hg. La neutralización se define como un método de neutralización basado en ácido típico y se mide a un intervalo de pH de aproximadamente pH 6 a aproximadamente pH 8, utilizando papel de pH mediante un indicador. Salmuera se define como un cloruro de sodio acuoso saturado. 15 Atmósfera de nitrógeno se define como la presión estática positiva de gas de nitrógeno que pasa a través de una columna de Drierite™ con un sistema burbujeador de aceite. Hidróxido de amonio concentrado se define como una solución aproximadamente 15 M. Los puntos de fusión se midieron con un termómetro de mercurio y no se corrigieron.

20 Todos los eluyentes para la cromatografía en columna o de capa fina se prepararon y fueron referidos como soluciones en volumen:volumen (v:v). Los disolventes, los reactivos y las cantidades de disolventes y/o reactivos utilizados para la reacción de elaboración o aislamiento del producto pueden ser aquellos que normalmente serían utilizados por un experto en la síntesis química orgánica, tal como se determinaría para la reacción específica o el producto que deba ser aislado. Por ejemplo: 1) la cantidad de hielo triturado típicamente variaba de aproximadamente 10 g a aproximadamente 1000 g dependiendo de la escala de reacción; 2) la cantidad de gel de sílice utilizado en cromatografía en columna dependía de la cantidad de material, la complejidad de la mezcla, y el tamaño de la columna de cromatografía empleada y típicamente variaba de aproximadamente 5 g a aproximadamente 1000 g; 3) el volumen de disolvente de extracción variaba típicamente de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 500 ml, dependiendo del tamaño de la reacción; 4) los lavados empleados en el aislamiento del compuesto variaban de aproximadamente 10 ml a aproximadamente 100 ml de disolvente o de reactivo acuoso, dependiendo de la escala de la reacción; y 5) los reactivos de secado (carbonato de potasio, carbonato de sodio o sulfato de magnesio) variaban de aproximadamente 5 g a aproximadamente 100 g dependiendo de la cantidad de disolvente que se deba secar y de su contenido de agua.

35 Procedimientos espectroscópicos y otros procedimientos instrumentales

RMN. Los espectros H^1 descritos en la presente memoria se obtuvieron utilizando espectrómetros Varian Gemini a 200 MHz. La intensidad de campo del espectrómetro y el disolvente de RMN utilizado para una muestra concreta se indican en los ejemplos, o en espectros de RMN cualesquiera que se muestran en forma de Figuras. Típicamente, los desplazamientos químicos de RMN H^1 son referidos como valores delta en partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano (TMS) ($\delta = 0$ ppm) como patrón interno. Las muestras sólidas o líquidas se disolvieron en un disolvente de RMN apropiado (típicamente $CDCl_3$ o $DMSO-d_6$), se colocaron en un tubo de muestra de RMN, y se recogieron datos de acuerdo con los manuales de instrucciones de los espectrómetros. La mayoría de las muestras se analizaron en el modo de temperatura variable, típicamente a aproximadamente 55°C, aunque algunos datos de algunas muestras se recogieron con la sonda a la temperatura de la sonda ambiente. Los datos de RMN fueron procesados con el soporte lógico proporcionado por Varian, VNMR 6.1 versión G. 45

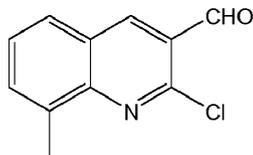
La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse en modo alguno como limitaciones impuestas del alcance de esta descripción, sino más bien se pretende que sean ilustrativos. Por el contrario, se debe entender claramente que puede recurrirse a diversas otras realizaciones, modificaciones y sus equivalentes que, después de leer la descripción en la presente memoria, pueden resultar obvias para los expertos en la técnica sin apartarse del espíritu de la presente invención. Por lo tanto, el técnico experto apreciará cómo los experimentos y ejemplos se pueden implementar adicionalmente, según se describe alterando de diversas maneras los siguientes ejemplos, sustituyentes, reactivos, o condiciones. En la memoria descriptiva, incluyendo los siguientes ejemplos, se debe entender que en la descripción de cualquier medición, incluidas las temperaturas, las presiones, los tiempos, los pesos, los porcentajes, las concentraciones, los intervalos, los desplazamientos químicos, las frecuencias, las razones molares, y similares, tales medidas son, respectivamente, "aproximadamente".

60 Ejemplo 1

Síntesis de (3-([3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2-ciclopropilmetil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil-)-8-metil-quinolin-2-il)-bis-

ciclopropilmetil-amina

Etapa (i): Síntesis de 2-cloro-8-metil-quinolin-3-carbaldehído



5

Se recogió DMF (1,22 g, 16,7 mmoles) en un matraz equipado con un tubo de secado y se añadió gota a gota POCl₃ (7,32 g, 46,7 mmoles) agitando a 0°C. A esta solución, se le añadió *N*-o-Tolilacetamida (1,00 g, 6,7 mmoles) y la solución se sometió a reflujo durante 6 h a 90°C. El POCl₃ en exceso se separó mediante destilación, se añadió agua al residuo y éste se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El sólido se filtró y se secó a vacío. Este compuesto bruto se purificó sobre gel de sílice (malla 100-200) utilizando acetato de etilo al 6% y éter de petróleo para proporcionar el producto en forma de un sólido de color amarillento (rendimiento: 78%). RMN H¹ (CDCl₃, 200 MHz): δ 10,5 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,83- 7,79 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 2,79 (s, 3H); *m/z* (EI-MS): 206 (M⁺, 100%).

15

Etapa (ii): Síntesis de 2-(bis(ciclopropilmetil)amino)-8-metilquinolin-3-carbaldehído:



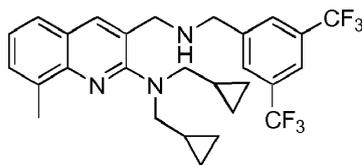
El 2-cloro-8-metil-quinolin-3-carbaldehído (0,115 g, 0,559 mmoles), y carbonato de potasio (0,231 g, 1,67 mmoles) se colocaron en un matraz RB de dos bocas de 25 mL. A esto, se le añadieron 3 mL de DMF seguido de adición gota a gota de bis-ciclopropilmetil amina (0,083 g, 0,67 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h y se enfrió a RT. A continuación se vertió sobre hielo triturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a vacío para proporcionar un aceite de color amarillo (0,081 g, 50%).

25

RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,5 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,83- 7,79 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 3,55-3,47 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 1,73-1,72 (m, 2H), 1,70-1,46 (m, 4H), 1,20-1,11 (m, 4H); *m/z* (ES-MS): 295 (M⁺+1, 100%); IR (neat, cm⁻¹): 3385, 2948, 1691.

Etapa (iii): Síntesis de 3-((3,5-bis(trifluorometil)bencilamino)metil)-N,N-bis(ciclopropilmetil)-8-metilquinolin-2-amina

30



El 2-(bis(ciclopropilmetil)amino)-8-metilquinolin-3-carbaldehído (0,081 g, 0,39 mmoles), 3,5-bis-trifluorometilbencilamina (0,096 g, 0,39 mmoles) y ácido acético (0,047 g, 0,78 mmoles) se colocaron en un matraz RB de 25 mL. A esto, se le añadieron 2 mL de metanol y se agitó a RT durante 15 min. Se añadió en porciones cianoborohidruro de sodio (0,075 g, 0,77 mmoles) y se continuó agitando a RT durante otra hora. El metanol se retiró de la mezcla de reacción a vacío, se añadió agua a este producto bruto y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) eluyendo con acetato de etilo al 4% en éter de petróleo para proporcionar la amina del título (0,142 g, rendimiento: 99%).

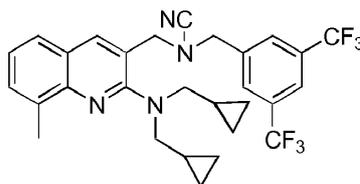
35

40

RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,89-7,86 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,75-7,74 (m, 1H), 7,60-7,40 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,24-3,22 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 0,99-0,92 (m, 2H), 0,44-0,35 (m, 4H), 0,11-0,05 (m, 4H); *m/z* (EI-MS): 522 (M⁺+1, 100%); IR (neto, cm⁻¹): 3357, 2929, 2851.

45

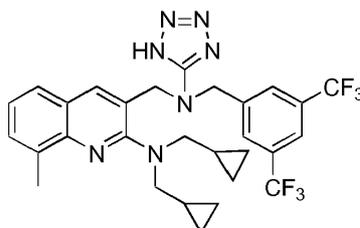
Etapa (iv): Síntesis de N-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-N-((2-(bis(ciclopropilmetil)amino)-8-metilquinolin-3-il)metil)cianamida



5 A una solución de 3-((3,5-bis(trifluorometil)benzilamino)metil)-N,N-bis(ciclopropilmetil)-8-metilquinolin-2-amina (0,176 g, 0,33 mmoles), obtenida en la etapa (iii), en MeOH (4 mL) en atmósfera de N₂ se le añadió bicarbonato de sodio (0,056 g, 0,67 mmoles) seguido de la adición de bromuro de cianógeno (0,063 g, 0,60 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h. El disolvente se retiró a vacío para proporcionar el residuo bruto que se disolvió en agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y se concentró a vacío para proporcionar N-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-N'-((2-bis(ciclopropilmetil)amino)-8-metilquinolin-3-il)metil)cianamida (0,118 g, 64%).

10 RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,07 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,56-7,55 (m, 1H), 7,50-7,49 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,17 -3,15 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 0,097-0,085 (m, 2H), 0,405-0,401 (m, 4H), 0,385-0,381 (m, 4H); m/z (ES-MS): 547 (M⁺+1, 100%); IR(KBr, cm⁻¹): 2273, 1280.

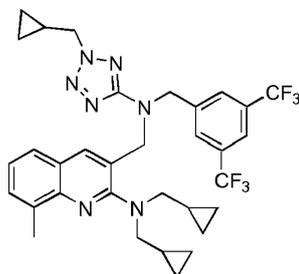
15 Etapa (v): Síntesis de (3-[[3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina



20 La N-(3,5-bis(trifluorometil)benzil)-N'-((2-bis(ciclopropilmetil)amino)-8-metilquinolin-3-il)metil)cianamida (0,118 g, 0,216 mmoles), azida de sodio (0,70 g, 1,08 mmoles) y cloruro de amonio (0,058 g, 1,08 mmoles) se colocaron en un matraz RB en atmósfera de N₂. A esta mezcla de reacción, se le añadió DMF (2 mL) y se sometió a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT y a ésta se le añadió hielo y se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a vacío para proporcionar (3-[[3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina en forma de un sólido de color amarillo (0,125 g, 99%).

25 RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,99 (s, 1H), 7,79 -7,74 (m, 4H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,68 (s, 4H), 2,16 (s, 1H) 1,56-1,06 (m, 11H); m/z (ES-MS): 578 (M⁺+1, 100%); IR (KBr, cm⁻¹) 3680, 2922, 1660, 1616.

30 Etapa (vi): Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-ciclopropilmetil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina



35 La (3-[[3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina (0,4 g, 0,679 mmoles) y carbonato de potasio (0,28 g, 2,03 mmoles) se recogieron en un matraz RB de 25 mL. A esto, se le añadieron 4 mL de DMF y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 0,5 h. A continuación se añadió gota a gota bromuro de ciclopropanometilo (0,11g, 0,814 mmoles). La temperatura de reacción se subió a 60°C y se continuó agitando durante otras 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT, a ésta se le añadió hielo y se extrajo con

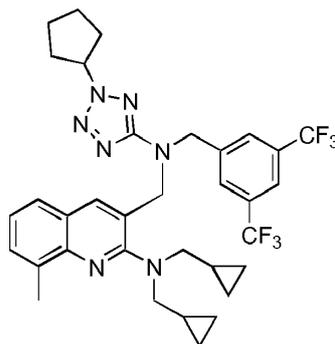
40

acetato de etilo (3x10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó sobre gel de sílice (malla 100-200) utilizando acetato de etilo al 4% y éter de petróleo para proporcionar el producto deseado (0,25 g, rendimiento: 57%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,30 (d, $J = 7,25$ Hz, 2H), 3,20-3,18 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,04-0,99 (m, 2H), 0,98-0,95 (m, 1H), 0,69-0,64 (m, 2H), 0,48-0,44 (m, 2H), 0,39-0,36 (m, 4H), 0,08-0,07 (m, 4H); (ES-MS): m/z 644 ($\text{M}^+ + 1$, 100%); IR (neto, cm^{-1}) 3384, 1618, 1580, 1278.

Ejemplo 2

Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-ciclopentil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

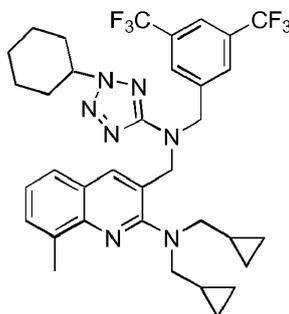


La (3-[[3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina (0,4 g, 0,679 mmoles) y carbonato de potasio (0,28 g, 2,03 mmoles) se recogieron en un matraz RB de 25 mL. A esto, se le añadieron 4 mL de DMF y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 0,5 h. A continuación se añadió gota a gota bromuro de ciclopentilo (0,12 g, 0,814 mmoles). La temperatura de reacción se subió a 60°C y se continuó agitando durante otras 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT, a ésta se le añadió hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó sobre gel de sílice (malla 100-200) utilizando acetato de etilo al 4% y éter de petróleo para proporcionar el producto requerido (0,3 g, rendimiento: 67%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,70 (s, 3H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,23-7,20 (m, 1H), 5,09-5,05 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,20-3,19 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 4H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,03-0,99 (m, 2H), 0,39-0,35 (m, 4H), 0,09-0,07 (m, 4H); (ES-MS): m/z 658 ($\text{M}^+ + 1$, 100%); IR (neto, cm^{-1}): 3383, 1578, 1278.

Ejemplo 3

Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-ciclohexil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina



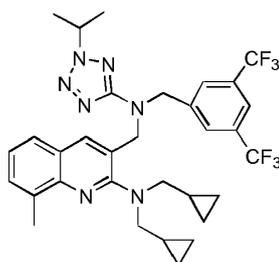
La (3-[[3,5-Bis(trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina (0,275 g, 0,46 mmoles) y carbonato de potasio (0,19 g, 1,40 mmoles) se recogieron en un matraz RB de 25 mL. A esto, se le añadieron 4 mL de DMF y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 0,5 h. A continuación se añadió gota a gota bromuro de ciclohexilo (0,09 g, 0,552 mmoles). La temperatura de reacción se subió a 60°C y se continuó agitando durante otras 2 h. La reacción se enfrió a RT, a ésta se le añadió hielo y se extrajo con acetato de

etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el producto bruto que se purificó sobre gel de sílice (malla 100-200) utilizando acetato de etilo al 4% y éter de petróleo para obtener el producto requerido (0,125 g, rendimiento: 39%).

5 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,70 (s, 3H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,56-4,50 (m, 1H), 3,20-3,19 (m, 4H) 2,71 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 2H), 1,98-1,66 (m, 4H), 1,76-1,71 (m, 2H), 1,53-1,24 (m, 2H), 1,05-0,98 (m, 2H), 0,39-0,35 (m, 4H), 0,09-0,06 (m, 4H); (ES-MS): m/z 672 ($\text{M}^+ + 1$, 100%); IR (neto, cm^{-1}): 3417, 1576, 1278.

10 Ejemplo 4

Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil-)-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina



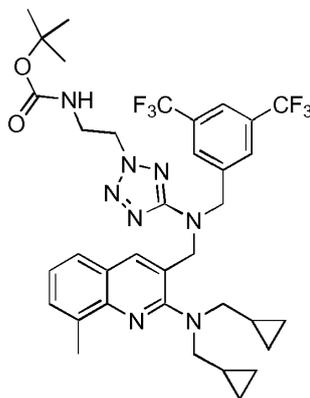
15 Este compuesto (0,12 g, rendimiento: 44%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 utilizando bromuro de isopropilo en lugar de bromuro de ciclopropanometilo.

20 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,87 (s, 1H), 7,71 (s, 3H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,22-7,20 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,92-4,88 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,20 (d, $J = 6,4$ Hz, 4H), 2,72 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,04-1,00 (m, 2H), 0,40-0,38 (m, 4H), 0,10-0,07 (m, 4H).

(ES-MS): m/z 632 ($\text{M}^+ + 1$, 100%); IR (neto, cm^{-1}): 3079, 2925, 1578, 1278, 1135.

Ejemplo 5

25 Síntesis de éster terc-butílico de ácido (2-{5-[[2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-tetrazol-2-il}-etil)-carbámico

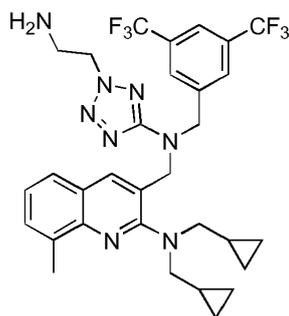


30 Este compuesto (0,35 g, rendimiento: 95%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 utilizando éster terc-butílico de ácido (2-bromoetil)-carbámico en lugar de bromuro de ciclopropanometilo.

35 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,8 (br s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,59-4,56 (m, 2H), 3,73-3,69 (m, 2H), 3,19-3,12 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 0,89-0,85 (m, 2H), 0,39-0,35 (m, 4H), 0,09-0,05 (m, 4H); (ES-MS): m/z 733 ($\text{M}^+ + 1$, 100%); IR (neto, cm^{-1}): 3358, 2927, 1582, 1278.

Ejemplo 6

40 Síntesis de (3-[[[2-amino-etil]-2H-tetrazol-5-il]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-metil-)-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

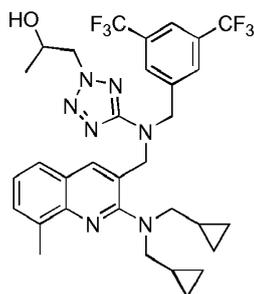


5 El éster terc-butílico de ácido (2-{5-[[2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-tetrazol-2-il}-etil)-carbámico (Ejemplo 5) (0,242 g, 0,33 mmoles) se disolvió en 1 mL de DCM en un matraz RB de 25 mL. Esta solución se enfrió a 0°C, y se añadieron 0,4 mL de una mezcla de TFA y DCM (1:1). Se continuó agitando durante 1 h a RT. A continuación se añadió agua a la mezcla de reacción y ésta se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se concentró a vacío para obtener el compuesto puro (0,15 g, rendimiento: 72%).

10 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,70-7,69 (m, 3H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,54-4,51 (m, 2H), 3,31-3,28 (m, 2H), 3,20-3,18 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 0,99-0,86 (m, 2H), 0,40-0,35 (m, 4H), 0,10-0,07 (m, 4H); (ES-MS): m/z 633 ($\text{M}^+ + 1$, 100%); IR (neto, cm^{-1}): 2926, 1580, 1278.

15 Ejemplo 7

Síntesis de 1-{5-[[2-(bis-ciclopropilmetil-amino)8-metil-quinolin-3-ilmetil]-(3,5-bistrifluorometil-bencil)-amino]-tetrazol-2-il}-propan-2-ol



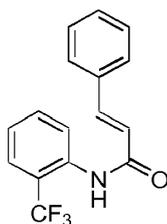
20 La 3-[[[(3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il]-bis-ciclopropilmetil-amina (0,4 g, 0,679 mmoles), óxido de tris-*t*-butilestaño (0,202 g, 0,33 mmoles) se sometieron a reflujo en etanol durante 4 h. El etanol se retiró de la mezcla de reacción a vacío y se añadió éter dietílico seguido de la adición de óxido de metilpropileno (0,058 g, 1,00 mmoles). La reacción se sometió a reflujo durante la noche y el éter se retiró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) utilizando cloroformo para proporcionar el compuesto requerido (0,1 g, rendimiento: 23%).

25 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,97 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,30-7,28 (m, 1H), 4,95-4,85 (m, 2H), 4,74-4,69 (m, 1H), 4,36-4,31 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,21-3,11 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,02-0,96 (m, 2H), 0,41-0,36 (m, 4H); (ES-MS): m/z 648 ($\text{M}^+ + 1$, 100%); IR (neto, cm^{-1}): 3411, 1593, 1281.

30 Ejemplo 8

35 Síntesis de (3-1[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-8-trifluorometil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

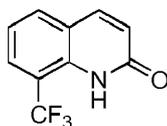
Etapa (i): Síntesis de 3-fenil-*N*-(2-trifluorometil-fenil)-acrilamida



Una mezcla de cloruro de cinamoilo (20,7g, 124,3 mmoles), 2-trifluorometilamina (20,0 g, 124,2 mmoles), y carbonato de potasio (25,6 g, 185,5 mmoles) en 60 mL de acetona y 50 mL de agua se agitaron a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en ice y se agitó durante 10 min. El sólido se filtró y se secó a vacío para proporcionar el compuesto mencionado (25 g, rendimiento: 69%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,37 (d, $J=8,06$, 1H), 7,79-7,75 (m, 1H), 7,64-7,55 (m, 4H), 7,42-7,38 (m, 3H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,55-6,51 (m, 1H); (ES-MS): m/z 292 (M+1, 100%); IR (KBr, cm^{-1}): 3227, 3012, 1632, 1318.

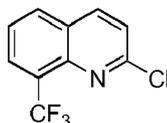
10 Etapa (ii): Síntesis de 8-trifluorometil-1H-quinolin-2-ona



La 3-fenil-N-(2-trifluorometil-fenil)-acrilamida (18,0 g, 61,8 mmoles), que fue obtenida en la etapa (i), y cloruro de aluminio (49,3 g, 371,1 mmoles) se recogieron en un matraz RB de 250 mL que contenía 50 mL de clorobenceno. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua enfriada con hielo. El precipitado se retiró mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (9,0 g, rendimiento: 68%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 12,01 (bs, 1H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,43-7,28 (m, 2H), 6,88 (s, 1H); (ES-MS): m/z 302 (M+89, 100%); IR (KBr, cm^{-1}): 3007, 2850, 1664.

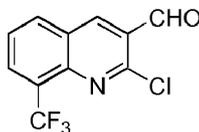
Etapa (iii): Síntesis de 2-cloro-8-trifluorometil-quinolina



La 8-trifluorometil-1H-quinolin-2-ona (8,35 g, 39,2 mmoles) se recogió en un matraz RB de 25 mL, se añadió POCl_3 (10 mL), y a continuación se sometió a reflujo durante 1 h. El POCl_3 en exceso se separó mediante destilación y se añadió hielo a la mezcla de reacción. Ésta se agitó durante 15 min, el precipitado se retiró mediante filtración y a continuación se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (3 g, rendimiento: 33%).

(ES-MS): m/z 197(M-34, 100%); IR (KBr, cm^{-1}): 3061, 1575, 1145.

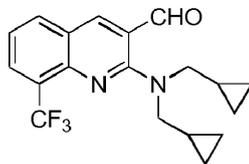
Etapa (iv): Síntesis de 2-cloro-8-trifluorometil-quinolin-3-carbaldehído



A una solución fría de butil litio (0,498 g, 1,7 mmoles) en 2 mL de THF seco a -20°C se le añadió diisopropilamina (0,192 g, 1,9 mmoles) gota a gota y mezcla de reacción se dejó agitando a 0°C durante 1 h. A continuación la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78°C y a continuación se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-8-trifluorometil-quinolina (0,4 g, 1,70 mmoles) en 4 mL de THF seco agitando continuamente durante 5-10 min, a continuación se añadió formiato de etilo (0,12 g, 1,7 mmoles) gota a gota, agitando continuamente durante 0,5 h. El n-butil litio se sofocó con una solución cloruro de amonio y se extrajo con éter (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a vacío para obtener el compuesto bruto. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice (malla 100-200) utilizando acetato de etilo:éter de petróleo al 10% para proporcionar el compuesto deseado (0,15 g, 34%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 10,6 (s,1H), 8,40 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,96-7,88 (m,1H), 7,79-7,71 (m,1H); (ES-MS): m/z 260 (M+1, 60%), 258 (M-1, 100%); IR (KBr, cm^{-1}): 1710, 1580.

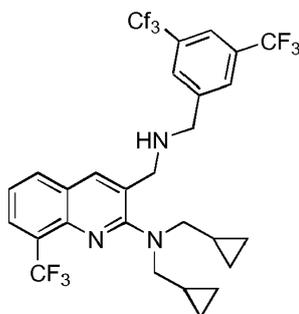
5 Etapa (v): Síntesis de 2-(bis(ciclopropilmetil)amino)-8-trifluorometilquinolin-3-carbaldehído



10 Este compuesto (0,92 g, 69 %) se preparó siguiendo del mismo procedimiento proporcionado en la etapa (ii) de Ejemplo 1 utilizando 2-cloro-8-trifluorometil-quinolin-3-carbaldehído en lugar de 2-cloro-8-metil-quinolin-3-carbaldehído.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,47 (s,1H), 8,12-8,10 (m,1H), 7,96-7,94 (m,1H), 7,74-7,70 (m,1H), 7,52-7,48 (m,1H), 3,48-3,46 (m,4H), 1,25-1,05 (m, 2H), 0,87-0,45 (m, 4H), 0,10-0,06 (m, 4H); (ES-MS): m/z 314 (M-34, 100%); IR (neto, cm^{-1}): 3075, 1693, 1021.

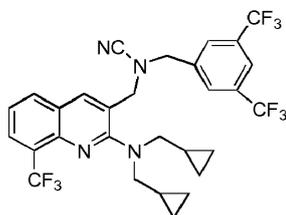
15 Etapa (vi): Síntesis de 3-((3,5-bis(trifluorometil)encilamino)metil)-N,N-bis(ciclopropilmetil)-8-trifluorometilquinolin-2-amina



20 Este compuesto (rendimiento: 98%) se preparó siguiendo del mismo procedimiento que en la etapa (iii) del Ejemplo 1 utilizando 2-(bis(ciclopropilmetil)amino)-8-trifluorometilquinolin-3-carbaldehído en lugar de 2-(bis(ciclopropilmetil)amino)-8-metilquinolin-3-carbaldehído.

25 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,20-8,18 (m, 1H), 7,97-7,94 (m, 1H), 7,91-7,88 (m, 3H), 7,73-7,69 (m,1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,77 (s,2H), 3,17-3,15 (m, 4H), 0,79-0,73 (m, 2H), 0,28-0,26 (m, 4H), 0,003-.001 (m, 4H); (ES-MS): m/z 542 (M-33, 40%), 299 (M-276, 100%); IR (neto, cm^{-1}): 3005, 1278, 1134, 1018.

Etapa (vii): Síntesis de N-(3,5-bis(trifluorometil)encil)-N-((2-(bis(ciclopropilmetil)amino)-8-trifluorometilquinolin-3-il)metil)cianamida

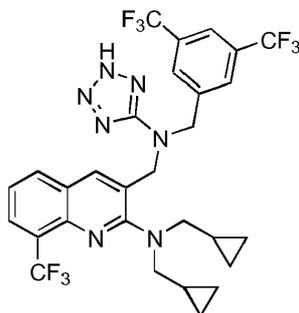


30 Este compuesto (1,5 g, rendimiento: 85%) se preparó siguiendo del mismo procedimiento que se ha mencionado en la etapa (iv) del Ejemplo 1 utilizando 3-((3,5-bis(trifluorometil)encilamino)metil)-N,N-bis(ciclopropilmetil)-8-trifluorometilquinolin-2-amina en lugar de 3-((3,5-bis(trifluorometil)encilamino)metil)-N,N bis(ciclopropilmetil)-8-metilquinolin-2-amina.

35 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,03-8,00 (m,2H), 7,91-7,90 (m, 3H), 7,73-7,69 (m,1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 4,60 (s,2H) 4,53 (s,2H), 3,28-3,26 (m, 4H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,043-0,032 (m, 4H), 0,019-0,004 (m, 4H); (ES-MS): m/z 567 (M-33, 100%); IR (Neto, cm^{-1}): 3006, 2210, 1276,1012.

40 Etapa (viii): Síntesis de 3-[[3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-8-trifluorometil-quinolin-2-il)-

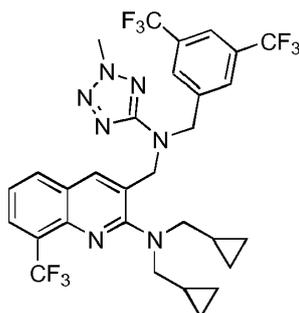
bis-ciclopropilmetil-amina



5 Este compuesto (0,8 g, rendimiento: 56 %) se preparó siguiendo del mismo procedimiento que se ha mencionado en la etapa (v) del Ejemplo 1 utilizando *N*-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-*N*-((2-(bis(ciclopropilmetil)amino)-8-trifluorometilquinolin-3-il)metil)cianamida en lugar de *N*-(3,5-bis(trifluorometil)bencil)-*N*-((2-(bis(ciclopropilmetil)amino)-8-metilquinolin-3-il)metil)cianamida.

10 RMN H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,69 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,18-8,13 (m, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,72-7,64 (m, 3H), 7,52-7,48 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,27-3,25 (m, 4H), 0,90-0,73 (m, 2H), 0,43-0,26 (m, 4H), 0,03-0,002 (m, 4H); (ES-MS): m/z 617 (M-26, 80%), 574 (M-69, 100%); IR (KBr, cm^{-1}): 3680, 2922, 1660, 1616.

15 Etapa (ix): Síntesis de (3-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-8-trifluorometil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

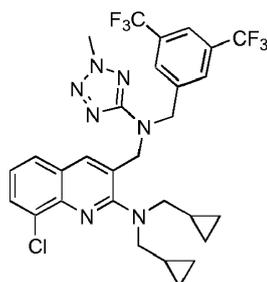


20 A una suspensión de (3-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-8-trifluorometil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina (0,5 g, 0,77 mmoles) en agua (4 mL), se le añadió hidróxido de sodio (0,062 g, 1,55 mmoles) y se agitó durante 15 min a RT seguido de la adición de diclorometano (4 mL). A esta mezcla de reacción, se le añadió sulfato de dimetilo (0,117 g, 0,933 mmoles) seguido de la adición de bromuro de tetrabutilamonio (0,012 g, 0,038 mmoles). La reacción se agitó durante 1 h. La capa orgánica se separó de la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL), la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a vacío para proporcionar el residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice de malla 100-200 utilizando acetato de etilo al 8% y éter de petróleo para proporcionar la Síntesis de (3-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-8-trifluorometil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina (0,1 g, 20%).

25 RMN H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,67-8,65 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 4H), 5,36 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,28 (s, 4H), 0,99-0,93 (m, 2H), 0,40-0,31 (m, 4H), 0,03-0,01 (m, 4H); (ES-MS): m/z 631 (M-26, 100%); IR (KBr, cm^{-1}): 3428, 3082, 2925, 1618.

Ejemplo 9

35 Síntesis de (3-[[3,5-bis(trifluorometil)bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-8-cloro-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina



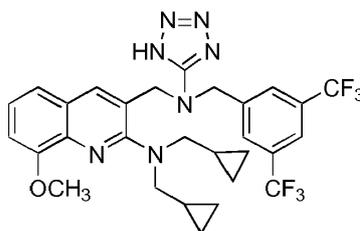
Este compuesto se preparó siguiendo del mismo procedimiento que en la etapa (ix) del Ejemplo 8 utilizando (3-
 5-[[[(3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-8-cloro-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina en lugar
 de (3-[[[(3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-trifluorometil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-

ciclopropilmetil-amina.
 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,71-7,67 (m, 4H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,64
 10 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,27-3,25 (m, 4H), 0,89-0,83 (m, 2H), 0,43-0,38 (m, 4H), 0,15-0,07 (m, 4H); (ES-MS): m/z 624
 ($M+1$, 100%); IR (KBr, cm^{-1}): 2926, 1578, 1280.

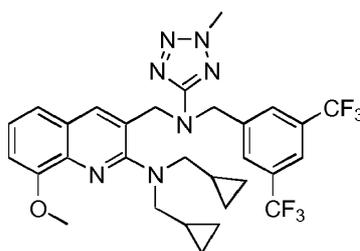
Ejemplo 10

Síntesis de 3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-8-metoxi-quinolin-2-il)-bis-
 15 ciclopropilmetil-amina

Etapa (i): Síntesis de (3-[[[(3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-8-metoxi-quinolin-2-il)-bis-
 ciclopropilmetil-amina



Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento excepto por la utilización de *N*-(2-
 20 metoxifenil)acetamida en lugar de *N*-o-tolilacetamida en la etapa (i) del Ejemplo 1, Etapa (ii): Síntesis de 3-[[[(3,5-bis-
 trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-8-metoxi-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

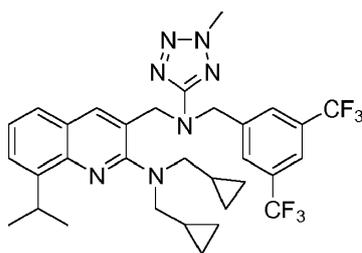


Este compuesto se preparó siguiendo el mismo procedimiento utilizando 3-[[[(3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-
 5-il)-amino]-metil]-8-metoxiquinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina en la etapa (ix) del Ejemplo 8

Pureza 98,43% (HPLC: Symmetry Shield RP8 (150x4,6) 20:80 [KH_2PO_4 0,01M: CH_3CN], 217 nm, R_t 11,095 min);
 30 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,82 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 1H), 6,98-6,96
 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,22-3,20 (m, 4H), 1,27-1,25 (m, 2H), 0,40-0,35 (m,
 4H), 0,12-0,09 (m, 4H); (ES-MS): m/z 618 (M^+-1 , 100%); IR (neto, cm^{-1}) 3422, 1581, 1279.

Ejemplo 11

Síntesis de 3-[[[(3,5-bis(trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)-metil]-8-isopropil-quinolin-2-il)-bis-
 35 ciclopropilmetil-amina

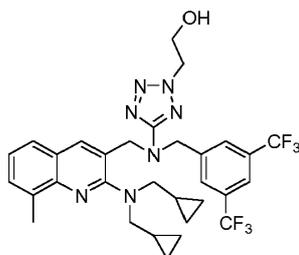


Este compuesto se preparó en forma de un aceite de color amarillo pálido (rendimiento: 53%) siguiendo el mismo procedimiento excepto por la utilización de *N*-(2-isopropilfenil)acetamida en lugar de *N*-(2-metoxifenil)acetamida en la etapa (i) del Ejemplo 10.

Pureza 98,01% (HPLC: Symmetry Shield RP8 (150x4,6) 20:80 [KH₂PO₄0,01M: CH₃CN], 217 nm, R_t 11,608 min); RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,84 (s, 1H), 7,71-7,69 (m, 3H), 7,48-7,47 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,19-4,14 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,18 (d, *J* = 5,4 Hz, 4H), 1,37 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 0,95-0,93 (m, 2H), 0,38-0,34 (m, 4H), 0,07-0,04 (m, 4H); (ES-MS): *m/z* 632 (M⁺+1, 100%); IR (neto, cm⁻¹) 3079, 2960, 1279.

Ejemplo 12

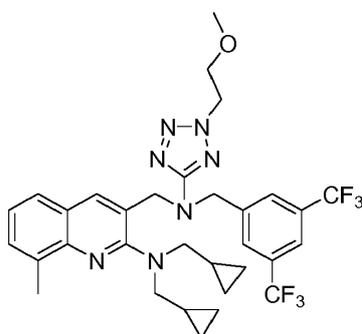
Síntesis de 2-{5-[[2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]- (3,5-bistrifluorometil-bencil)-amino]-tetrazol-2-il}-etanol



Este compuesto (rendimiento: 56%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 excepto por la utilización de 2-bromoetanol en lugar de bromuro de ciclopropanometilo. RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,84 (s,1H), 7,69 (d, *J* = 9,4 Hz, 3H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,62-4,60 (m, 2H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,19-3,18 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,02-1,00 (m, 2H), 0,40-0,35 (m, 4H), 0,09-0,07 (m, 4H). (ES-MS): *m/z* 634 (M⁺+1, 100%); IR (neto, cm⁻¹): 3415, 1583.

Ejemplo 13

Síntesis de [3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[2-(2-metoxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-amino)-metil]-8-metil-quinolin-2-il]-bis-ciclopropilmetil-amina



Al 2-{5-[[2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]- (3,5-bistrifluorometil-bencil)-amino]-tetrazol-2-il}-etanol (0,08 g, 0,126 mmoles), (ejemplo12), se le añadieron NaOH (0,010 g, 0,25 mmoles) y agua (1 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y a continuación se añadió DCM (1 mL) seguido de la adición de DMS (0,019 g, 0,15 mmoles) y TBAB (0,002 g, 0,006 mmoles). La reacción continuó durante la noche. El

disolvente se evaporó y la capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó en un rotavapor. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa y se eluyó con acetato de etilo al 15% y éter de petróleo para obtener el producto deseado (0,30 g, 56%).

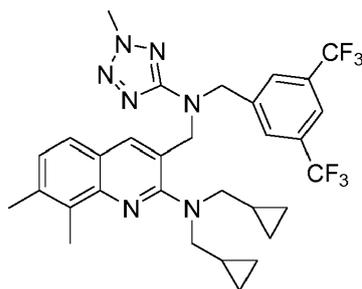
5 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 4H), 7,44 -7,42 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,76-4,74 (m, 2H), 4,66-4,63 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,18 (d, $J = 6,7$ Hz, 4H), 2,71 (s, 3H), 0,89-0,83 (m, 2H), 0,39-0,35 (m, 4H), 0,09-0,07 (m, 4H).
(ES-MS): m/z 648 (M^+ , 100%), 692 ($\text{M}^+ + 45$, 100%).
IR (neto, cm^{-1}): 2925, 1279.

10

Ejemplo 14

Síntesis de 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil]-7,8-dimetil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

15



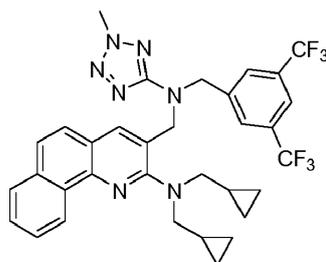
Este compuesto se preparó en forma de un aceite de color verde (rendimiento: 32%) siguiendo el mismo procedimiento excepto por la utilización de *N*-(2,3-dimetil-fenil)-acetamida en lugar de *N*-(2-metoxi fenil) acetamida en la etapa (i) del Ejemplo 10

20 Pureza 99,31% (HPLC: Symmetry Shield RP8 (150x4,6) [KH_2PO_4 0,01M: CH_3CN] 20:80, 220 nm, R_t 11,88 min);
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,78 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,02-0,98 (m, 2H), 0,37-0,36 (m, 4H), 0,35-0,34 (m, 4H); (ES-MS): m/z 618 ($\text{M}^+ + 1$, 100%); IR (neto, cm^{-1}) 2926, 1582, 1185.

25 Ejemplo Comparativo 15

Síntesis de 3-1[3,5-bistrifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil]-benzo[h]quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

30

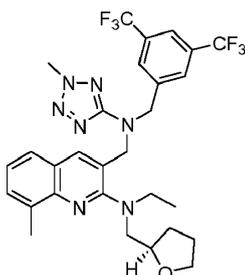


Este compuesto se preparó en forma de un aceite (0,2 g, 25%) siguiendo el mismo procedimiento excepto por la utilización de *N*-naftalen-1-il-acetamida en lugar de *N*-(2-metoxi fenil) acetamida en la etapa (i) del Ejemplo 10.

35 Pureza 97,96% (HPLC: Symmetry Shield RP8 (150x4,6) [KH_2PO_4 0,01M: CH_3CN] 20:80, 210 nm, R_t 11,69 min);
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,21-9,18 (m, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,86-7,64 (m, 6H), 7,62-7,49 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,27 (d, $J = 7,0$ Hz, 4H), 1,06-1,01 (m, 2H), 0,99-0,85 (m, 4H), 0,86-0,35 (m, 4H)
(ES-MS): m/z 640 ($\text{M}^+ + 1$, 100%); IR (neto, cm^{-1}) 2927, 1582, 1134.

40 Ejemplo 16

Síntesis de (S)-(+)-(3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil]-8-metil-quinolin-2-il)-etil-(tetrahydro-furan-2-ilmetil)-amina

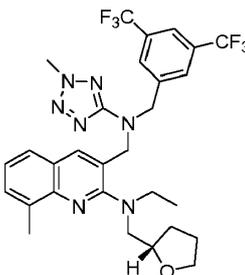


El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido espeso incoloro (rendimiento: 40%) a partir de 2-[etil-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amino]-8-metil-quinolin-3-carbaldehído siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 1.

Pureza 98,58 % (HPLC: YMC C8, [KH₂PO₄ (0,01 M, pH 3,2):CH₃CN] 20:80, R_t 8,66 min); RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 3H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,56-3,43 (m, 2H), 3,36-3,22 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,86-1,78 (m, 3H), 1,55-1,46 (m, 1H), 1,11 (t, J = 6,81 Hz, 3H); [α]_D +15,2°, c = 0,25% en MeOH; MS (ESI) m/z 608 (M+1)⁺.

Ejemplo 17

Síntesis de (R)-(-)-(3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil]-8-metil-quinolin-2-il)-etil-(tetrahidro-furan-2-ilmetil)-amina

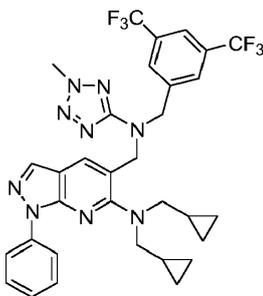


El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido espeso incoloro (10%) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 16.

Pureza: 92,36 % (HPLC: YMC C8, [KH₂PO₄ (0,01 M, pH 3,2):CH₃CN] 20:80, R_t 40,98 min); RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,83 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 3H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,18-4,08 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,56-3,43 (m, 2H), 3,36-3,22 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,86-1,78 (m, 3H), 1,52-1,46 (m, 1H), 1,10 (t, J = 6,81 Hz, 3H); [α]_D -10,0°, c = 0,25% en MeOH; MS (ESI) m/z 608 (M+1)⁺.

Ejemplo 18

Síntesis de (5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina



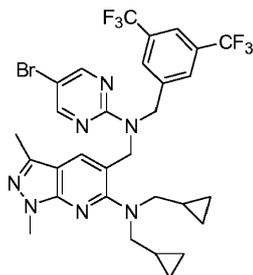
El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido espeso incoloro (63%) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 8, utilizando 6-cloro-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (material de partida sintetizado de

acuerdo con el procedimiento descrito en el documento US 2858309).

Pureza: 99,03 % (HPLC: YMC C8, [KH₂PO₄ (0,01 M, pH 3,2): CH₃CN] 20:80, R_t 10,78 min); RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,40 (d, J= 7,72 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 3H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,19 (d, J= 6,60 Hz, 2H), 1,0-0,95 (m, 2H), 0,40-0,37 (m, 4H), 0,081-0,047 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 656 (M+1)⁺.

Ejemplo 19

Síntesis de (5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

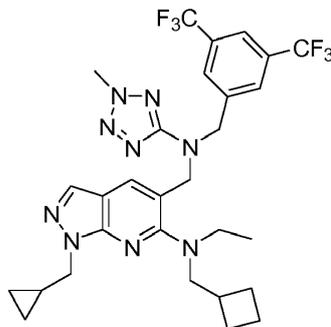


El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido espeso incoloro (rendimiento: 44%), calentando una solución de {5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina (0,3 g, 0,6 mmoles), 5-bromo-2-cloropirimidina (0,09 g, 0,5 mmoles), diisopropiletilamina (1 mmoles) en isopropanol a 80-100°C durante 4-6 h seguido de evaporación de las sustancias volátiles y purificación del producto bruto mediante cromatografía utilizando gel de sílice.

Pureza: 97,06 % (HPLC: YMC C8, [KH₂PO₄ (0,01 M, pH 3,2):CH₃CN] 20:80, R_t 22,71 min); RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,4 (s, 2H), 7,72-7,58 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,13 (d, J= 6,0 Hz, 4H), 2,39 (s, 3H), 0,98-0,82 (m, 2H), 0,46-0,35 (m, 4H), 0,18-0,08 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 683 (M+1)⁺, 684 (M+2)⁺.

Ejemplo 20

Síntesis de (5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]metil]-1-ciclopropilmetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-ciclobutilmetil-etil-amina

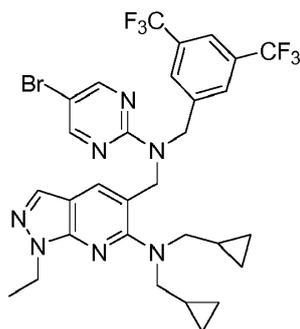


El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido espeso incoloro (rendimiento: 27%) por medio de un método similar al descrito en el Ejemplo 18, excepto por la utilización de 6-cloro-1-ciclopropilmetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carbaldehído (material de partida preparado por medio de un método similar al descrito en el documento US 2965643).

Pureza: 97,84 % (HPLC: YMC C8, [KH₂PO₄ (0-01 M, pH 3,2):CH₃CN] 20:80, R_t 3,30 min); RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,77-7,63 (m, 5H), 4,77 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,27 (d, J = 7,04 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,22-3,52 (m, 4H), 1,88-1,69 (m, 4H), 1,54-1,30 (m, 4H), 1,03 (t, J = 7,04 Hz, 3H), 0,55-0,46 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 622 (M+1)⁺.

Ejemplo 21

Síntesis de (5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina:

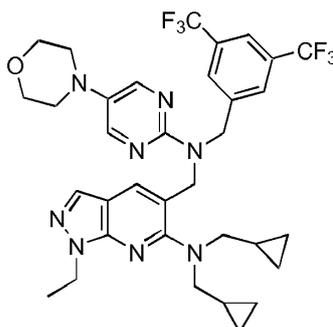


El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido espeso incoloro (0,25 g, rendimiento: 66%) de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 19.

- 5 Pureza: 93,48 % (HPLC: YMC C8, KH_2PO_4 (0,01 M, pH 3,2): CH_3CN) 20:80, [R_t 11,97 min]; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,39 (s, 2H), 7,74-7,67 (m, 5H), 5,01 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,48 (q, $J = 7,26$ Hz, 2H), 3,13 (d, $J = 6,58$ Hz, 4H), 1,53 (t, $J = 7,26$ Hz, 3H), 0,82-0,96 (m, 2H), 0,40-0,36 (m, 4H), 0,07-0,04 (m, 4H); MS (ESI) m/z 683 ($\text{M}+1$) $^+$, 684 ($\text{M}+2$) $^+$.

10 Ejemplo 22

Síntesis de (5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-(4-morfolin-4-il-fenil)-pirimidin-2-il]-amino)-metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il]-bis-ciclopropilmetil-amina



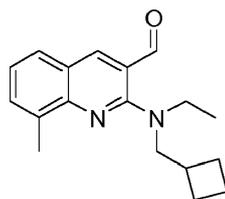
- 15 Una mezcla de (5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina 0,21 g, 0,3 mmoles, tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,05 g, 0,05 mmoles), (2-bifenil)-di-*terc*-butilfosfina (0,01 g, 0,03 mmoles), *terc*-butóxido de sodio (0,06 g, 0,6 mmoles), morfolina (0,05 ml, 0,6 mmoles) en tolueno se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de eso, la mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a *vacuo*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía utilizando gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo pálido (0,085 g, 40%).

- 25 Pureza: 96,84 % (HPLC: YMC C8, [KH_2PO_4 (0,01 M, pH 3,2): CH_3CN] 20:80, PDA 264 nm, velocidad de flujo 1,2 mL/min, R_t 11,57 min); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,18 (s, 2H), 7,76-7,66 (m, 5H), 5,03 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,48 (q, $J = 7,27$ Hz, 2H), 3,89 (t, $J = 4,77$ Hz, 2H), 3,28-3,05 (m, 8H), 1,52 (t, $J = 7,27$ Hz, 3H), 0,82-0,96 (m, 2H), 0,42-0,33 (m, 4H), 0,09-0,05 (m, 4H); MS (ESI) m/z 689 ($\text{M}+1$) $^+$.

30 Ejemplo 23

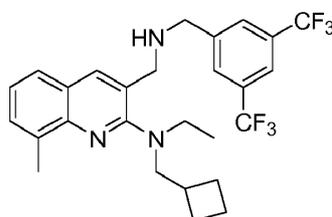
Síntesis de (3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-ciclobutilmetil-etil-amina

- 35 Etapa (i): Preparación de 2-(ciclobutilmetil-etil-amino)-8-metil-quinolin-3-carbaldehído:



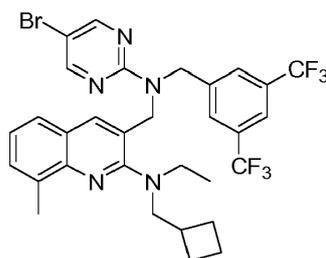
Se añadió carbonato de potasio (0,62 g, 4,5 mmoles) a una solución de 2-cloro-8-metil-quinolin-3-carbaldehído (0,45 g, 2,2 mmoles) y ciclobutilmetil-etil-amina (0,47 g, 4,1 mmoles) en dimetilformamida anhidra (5 mL) en nitrógeno. Después de agitar durante 0,5 h a RT, la mezcla de reacción se calentó durante 20 h a 80-95°C. Después de eso, la reacción se enfrió a RT, se añadieron agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL), y la capa orgánica se separó de la mezcla acuosa. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó en *vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía utilizando gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido amarillo pálido (0,46 g, 75%); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,13 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,17$, 1H), 7,53 (d, $J = 7,72$, 1H), 7,61 (t, $J = 7,72$, 1H), 3,55-3,46 (m, 4H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,01-1,67 (m, 6H), 1,23 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H).

Etapla (ii): Preparación de {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-8-metil-quinolin-2-il}-ciclobutilmetil-etil-amina



A una solución de 2-(ciclobutilmetil-etil-amino)-8-metil-quinolin-3-carbaldehído (0,45 g, 1,6 mmoles) y bis-trifluorometil-bencilamina (0,39 g, 1,6 mmoles) en dicloroetano anhidro (10,0 mL) se le añadió ácido acético glacial (0,4 mL) y se agitó durante 20 min a RT. Se añadió lentamente triacetoxiborohidruro de sodio (0,68 g, 3,2 mmoles) y la reacción se agitó durante la noche a RT. Después de la evaporación de las sustancias volátiles a vacío, se añadieron agua (30 mL) y acetato de etilo (30 mL) al residuo y se permitió que se separara la capa orgánica. La capa orgánica se recogió y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía utilizando gel de sílice para proporcionar el compuesto deseado en forma de un líquido incoloro (0,485 g, rendimiento: 60%). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,89-7,75 (m, 4H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,37-3,24 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,69-2,58 (m, 1H), 1,88-1,57 (m, 6H), 1,16 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H).

Etapla (iii): Preparación de (3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-metil)-8-metil-quinolin-2-il}-ciclobutilmetil-etil-amina



Una mezcla de {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-8-metil-quinolin-2-il}-ciclobutilmetil-etil-amina (0,23 g, 0,46 mmoles), 5-bromo-2-cloropirimidina (0,09 g, 0,46 mmoles), y fluoruro de potasio (0,11 g, 1,8 mmoles) en dimetilformamida (10 ml) se calentó a 80°C durante la noche. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente se añadieron agua (10 mL) y EtOAc (20 mL) y se agitó durante 0,5 h. Después de eso, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía utilizando gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (0,14 g, 47%).

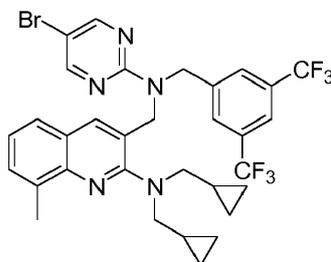
Pureza: 96,74 % (HPLC: YMC C8, $[\text{KH}_2\text{PO}_4$ (0,01 M, pH 3,2): CH_3CN] 20:80, PDA 240 nm, velocidad de flujo 1,2 mL/min, R_t 65,59 min); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,40 (s, 2H), 7,71-7,66 (m, 4H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,30 (d, $J = 7,04$ Hz, 2H), 3,2 (q, $J = 7,04$ Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,67-2,60 (m, 1H),

ES 2 615 340 T3

1,87-1,54 (m, 6H), 1,10 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 667 (M+1)⁺; 668 (M+2)⁺.

Ejemplo 24

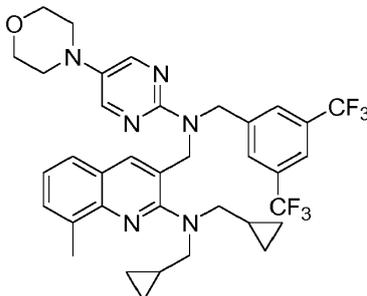
- 5 Síntesis de (3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina:



- 10 El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido incoloro de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 23 (0,32 g, 82%).
 Pureza: 98,60 % (HPLC: YMC C8, [KH₂PO₄ (0,01 M, pH 3,2): CH₃CN] 20:80, PDA 254 min, velocidad de flujo 1,2 mL/min, R_t 51,49 min); RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,40 (s, 2H), 7,24-7,68 (m, 4H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,21 (d, $J = 6,4$ Hz, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,04-0,97 (m, 2H), 0,39-0,34 (m, 4H), 0,09-0,06 (m, 4H); MS (ESI) m/z 679 (M+1)⁺; 680 (M+2)⁺.

Ejemplo 25

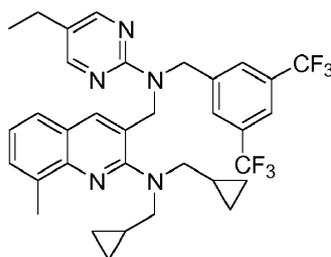
- 20 Síntesis de (3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina



- 25 Una mezcla de (3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina (0,32 g, 0,47 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,07 g, 0,08 mmoles), (2-bifenil)-di-*terc*-butilfosfina (0,02 g, 0,06 mmoles), *terc*-butóxido de sodio (0,09 g, 1 mmoles), morfolina (0,08 ml, 0,9 mmoles) en tolueno se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de eso, la mezcla de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El producto bruto mixture se purificó mediante
 30 cromatografía utilizando gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,11 g, 35%).
 Pf: 123-124°C; Pureza: 99,46 % (HPLC: YMC Pro C8, [KH₂PO₄ (0-01 M, pH 3,2):CH₃CN] 20:80, PDA 264 nm, velocidad de flujo 1,2 mL/min, R_t 31,71 min); RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,18 (s, 2H), 7,75-7,67 (m, 4H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,91-3,85 (m, 4H), 3,21 (d, $J = 6,0$ Hz, 4H), 3,09-3,06 (m, 4H),
 35 2,71 (s, 3H), 1,03-0,99 (m, 2H), 0,39-0,34 (m, 4H), 0,09-0,07 (m, 4H); MS (ESI) m/z 685 (M+1)⁺.

Ejemplo 26

- 40 Síntesis de (3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-etil-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina:

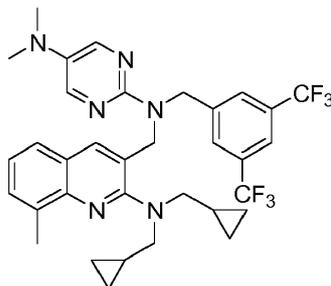


Una mezcla de (3-(((3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina (0,32 g, 0,61 mmoles) y 2-cloro-5-etilpirimidina (0,4 mL, 3 mmoles) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (5-10 mL) se agitó durante la noche a 100°C. Después de la evaporación de las sustancias volátiles el producto bruto se purificó mediante cromatografía utilizando gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (0,06 g, 16%).

Pureza: 91,67 % (HPLC: YMC Pro C8, [KH₂PO₄ (0,01 M, pH 3,2):CH₃CN] 20:80, PDA 240 nm, velocidad de flujo 1,2 mL/min, PDA 240 nm; R_t 44,76 min); RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,28 (s, 2H), 7,76-7,69 (m, 4H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,22 (d, J = 6,36 Hz, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,56 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,08-0,98 (m, 2H), 0,39-0,34 (m, 4H), 0,12-0,06 (m, 4H); MS (ESI) m/z 628 (M+1)⁺.

Ejemplo 27

Síntesis de N-[2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-N-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-N,N'-dimetil-pirimidina-2,5-diamina

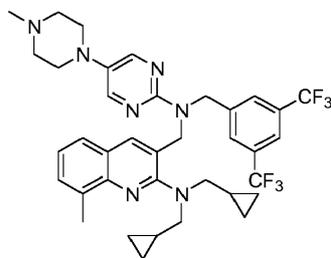


El compuesto del título se obtuvo de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 25 en forma de un líquido incoloro (0,10 g, 37%).

Pureza: 99,43 % (HPLC: YMC Pro C8, [KH₂PO₄ (0,01 M, pH 3,2):CH₃CN] 20:80, PDA 264 nm, velocidad de flujo 1,2 mL/min, R_t 31,35 min); RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ 8,11 (s, 2H), 7,75-7,66 (m, 4H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,22 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 2,88 (s, 6H), 2,71 (s, 3H), 1,20-0,98 (m, 2H), 0,39-0,34 (m, 4H), 0,10-0,06 (m, 4H); MS (ESI) m/z 643 (M+1)⁺.

Ejemplo 28

Síntesis de [3-(((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-2-il]-amino)-metil]-8-metil-quinolin-2-il]-bis-ciclopropilmetil-amina



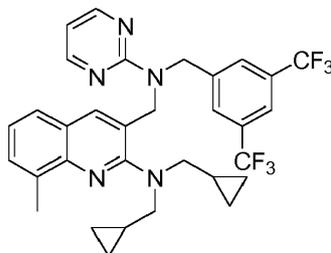
El compuesto del título se obtuvo de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 25 en forma de un líquido incoloro (0,07 g, 32%).

Pureza: 93,53 % (HPLC: YMC Pro C8, [KH₂PO₄ (0,01 M, pH 3,2):CH₃CN] 20:80, velocidad de flujo 1,2 mL/min, R_t

9,8 min); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,19 (s, 2H), 7,74-7,67 (m, 4H), 7,41-7,39 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,21 (d, $J = 6,6$ Hz, 4H), 3,16-3,13 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,67-2,61 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,03-0,99 (m, 2H), 0,38-0,33 (m, 4H), 0,10-0,06 (m, 4H). MS (ESI) m/z 698 ($\text{M}+1$) $^+$.

5 Ejemplo 29

Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-pirimidin-2-il-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

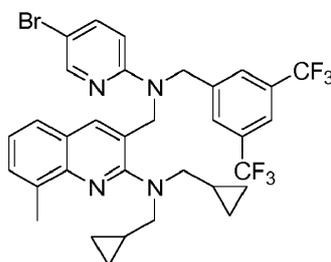


10 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 26 en forma de un líquido incoloro (0,14 g, 36%).

Pureza: 97,20% (HPLC: YMC Pro C8, [KH_2PO_4 (0,01 M, pH 3,2): CH_3CN] 20:80, PDA 240 nm, velocidad de flujo 1,2 mL/min, R_t 28,96 min)]; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,43 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 7,58-7,70 (m, 4H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,86 (t, $J = 4,5$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,22 (d, $J = 6,3$ Hz, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,08-0,99 (m, 2H), 0,41-0,34 (m, 4H), 0,11-0,06 (m, 4H). MS (ESI) m/z 600 ($\text{M}+1$) $^+$.

20 Ejemplo 30

Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-piridin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

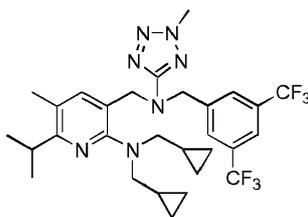


25 Una mezcla de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina (0,3 g, 0,57 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,015 g, 0,016 mmoles), 4,5-bis-difenilfosfino-9,9-dimetilxantina (0,03 g, 0,05 mmoles), terc-butóxido de sodio (0,08 g, 0,86 mmoles), 2,5-dibromopiridina (0,17 g, 0,74 mmoles) en tolueno se agitó a 80-100°C durante 4 h. Después de eso, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía utilizando gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (0,055 g, 14%).

30 Pureza: 99,56 % (HPLC: YMC Pro C8, [KH_2PO_4 (0,01 M, pH 3,2): CH_3CN] 20:80, PDA 240 nm, velocidad de flujo 1,2 mL/min, R_t 52,70 min)]; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,77-7,32 (m, 4H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,34 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,18 (d, $J = 6,0$ Hz 4H), 2,71 (s, 3H), 1,05-0,99 (m, 2H), 0,41-0,36 (m, 4H), 0,10-0,07 (m, 4H). MS (ESI) m/z 678 ($\text{M}+1$) $^+$, 679 ($\text{M}+2$) $^+$.

40 Ejemplo 31

Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6-isopropil-5-metil-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

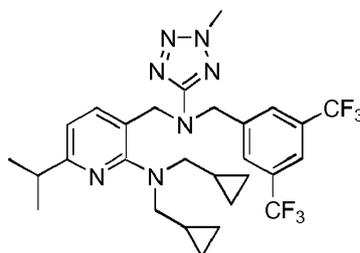


El compuesto del título se preparó a partir de 2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-6-isopropil-5-metil-piridin-3-carbaldehído siguiendo el procedimiento experimental similar mencionado en el Ejemplo 8, (0,2 g, 38,0%).

- 5 Pureza 96,43% (HPLC: Symmetry Shield RP8, [KH₂PO₄ 0,01 M (pH 6,5 con KOH): CH₃CN], 210 nm, R_t 9,156 min); RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,72 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,14-3,09 (m, 1H), 2,95 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,19 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 0,84 - 0,77 (m, 2H), 0,30 - 0,07 (m, 4H), -0,02-0,01 (m, 4H); CI MS: *m/z* 595 (M⁺, 100%); IR (neto, cm⁻¹) 2963, 1583

10 Ejemplo 32

Síntesis de (3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6-isopropil-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

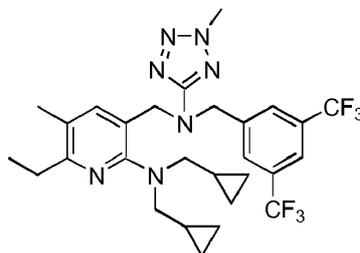


- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental similar mencionado en el Ejemplo 31, (0,2 g, 25,0%).

20 Pureza 98,49% (HPLC: Symmetry Shield RP8, [KH₂PO₄ 0,01 M (pH 6,5 con KOH): CH₃CN], 210 nm, R_t 8,281 min); RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,77 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,03 (d, *J* = 6,0 Hz, 4H), 3,00-2,94 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 0,91 - 0,84 (m, 2H), 0,37 - 0,32 (m, 4H), 0,10-0,01 (m, 4H); CI MS: *m/z* 581 (M⁺, 100%); IR (neto, cm⁻¹) 2964, 1583.

25 Ejemplo 33

Síntesis de (3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6-etil-5-metil-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

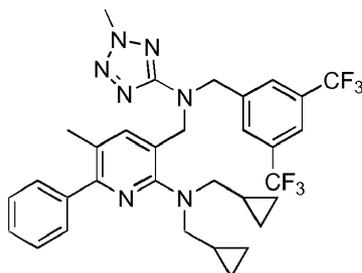


- 30 El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento experimental similar mencionado en el Ejemplo 31, (0,2 g, 24,0%).

35 Pureza 95,41% (HPLC: Symmetry Shield RP8, [KH₂PO₄ 0,01M (pH 6,5 con KOH): CH₃CN], 210 nm, R_t 7,534 min); RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,75 (s, 1H), 7,71(s, 2H), 7,21 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,98 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H), 2,74-2,69 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H), 0,92 - 0,82 (m, 2H), 0,36 - 0,31 (m, 4H), 0,10-0,01 (m, 4H); CI MS: *m/z* 581 (M⁺, 100%); IR (neto, cm⁻¹) 2964, 1583.

Ejemplo 34

Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-5-metil-6-fenil-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

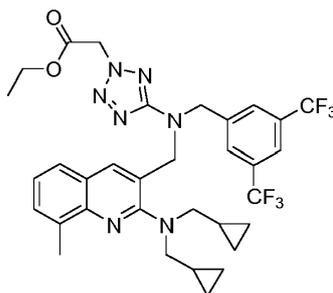


5 El compuesto del título (0,24 g, 34%) se preparó siguiendo el procedimiento experimental similar mencionado en el Ejemplo 31.

Pureza: 97,41% (HPLC Symmetry Shield RP8 (150X4,6) {KH₂PO₄ 0,01 M:ACN} 210 nm, RT:11,73 min; RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,73 (s,3H), 7,5 (d, J = 1,6Hz, 2H), 7,53-7,33 (m,4H),4,88 (s,2H), 4,71 (s,2H), 4,20 (s,3H), 2,99 (d J = 6,7Hz, H), 2,23 (s,3H), 0,89-0,82 (m,4H), 0,35-0,32 (m,4H), 0,01-0,001 (m,4H); ES-MS: m/z: 630 (100%, M+1).

Ejemplo 35

15 Síntesis de éster etílico de ácido {5-[[2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amino]-tetrazol-2-il}-acético



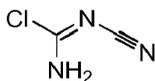
20 Este compuesto (rendimiento: 66%) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1 utilizando bromoacetato de etilo en lugar de bromuro de ciclopropanometilo.

RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,84 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,44-7,41 (m, 2H), 7,23-7,21 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,30-4,25 (m, 2H), 3,19-3,17 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 1,30-1,21 (m, 3H), 0,88-0,85 (m, 2H), 0,39-0,34 (m, 4H), 0,09-0,05 (m, 4H); (ES-MS): m/z 676 (M⁺+1, 100%); IR (neto, cm⁻¹): 3003, 2925,1760.

Ejemplo 36

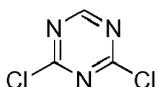
25 Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

30 Etapa (i): Síntesis de N-cianocloroformamidina



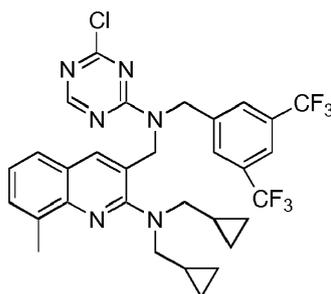
35 El ácido clorhídrico concentrado (125 mL) se enfrió a -18°C. La cianamida sódica (15 g, 160 mmoles) se disolvió en 20 mL de agua y se añadió rápidamente al ácido clorhídrico. La temperatura del matraz se mantuvo a -20° - 35°C y el contenido se agitó durante 30 min. El matraz se templó a 40°C y se enfrió de nuevo a -10°C. El precipitado obtenido (N-cianocloroformamidina) se filtró, se lavó con agua (5 mL), y se secó a vacío para proporcionar 10 g de material que se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación alguna (rendimiento: 57,8 %).

40 Etapa (ii): Síntesis de 2,4-dicloro-[1,3,5]triazina



- 5 La *N*-cianocloroformamidina (6 g, 50 mmoles) se recogió en diclorometano (50 mL) y se enfrió a 0°C. A esto, se le añadieron POCl₃ (4,1 mL, 50 mmoles) seguido de DMF (50 mmoles). El contenido del matraz se agitó durante la noche de 0°C a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 mL) al matraz y el compuesto se extrajo con diclorometano (100 mL X 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar 4,2 g de un sólido incoloro (rendimiento: 48,8%).
RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,2 (s, 1H).

- 10 Etapa (iii): Síntesis de (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-amino)metil)-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

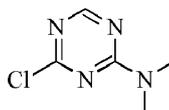


- 15 Una mezcla de 3-((3,5-bis(trifluorometil)bencilamino)metil)-*N,N*-bis(ciclopropilmetil)-8-metilquinolin-2-amina (Ejemplo 1 etapa-iii) (0,2 g, 0,38 mmoles), diisopropiletilamina (54 μL, 0,42 mmoles) se recogió en DMF (20 mL) y se agitó a 0°C durante 5 min. A esto se le añadió 2,4-dicloro-[1,3,5]triazina (84 mg, 0,57 mmoles) al matraz a 0°C y el contenido se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (100 mL X 3). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400). La elución con acetato de etilo al 2% en hexano proporcionó una masa gomosa incolora (rendimiento: 67,9%).
20 Pureza: 98,66%; RMN H¹ (CDCl₃): δ 8,53- 8,51 (m,1H), δ 7,77- 7,70 (m, 4H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,24 (s,1H), 5,14- 5,11 (m, 2H), 4,82- 4,77 (m, 2H), 3,20-3,19 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,03- 0,86 (m, 2H), 0,41-0,39 (m,4H), 0,11- 0,0,06 (m, 4H); ES-MS: *m/z* 635(M⁺, 100 %) IR (neto) cm⁻¹: 3386, 2925, 1566, 1498, 1421, 1383, 1354, 1278, 1174, 1135, 977, 900, 806, 763, 706, 682, 617.

Ejemplo 37

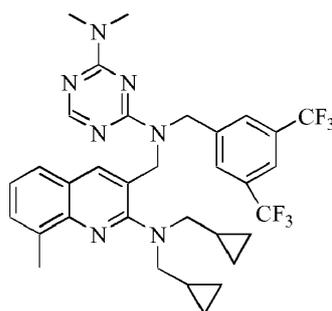
Síntesis de *N*-[2-(Bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-*N*-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-*N'*,*N'*-dimetil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina

- 30 Etapa (i): Síntesis de (4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetil-amina



- 35 La *N*-cianocloroformamidina (2,4 g, 20 mmoles) se recogió en diclorometano (50 mL) y se enfrió a 0°C, se añadió POCl₃ (3,2 mL, 40 mmoles) seguido de DMF (40 mmoles). El contenido del matraz se agitó durante la noche partiendo de 0°C y a continuación se templó lentamente a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 mL) al matraz y el compuesto se extrajo con diclorometano (100 mL X 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar 0,8 g de un sólido incoloro (rendimiento: 22,2%).
40 RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,34 (s,1H), 3,22-3,90 (2s, 6H); (EI-MS) *m/z*: 159 (M⁺+1, 100 %).

Etapa (ii): Síntesis de *N*-[2-(Bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-*N*-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-*N'*,*N'*-dimetil-[1,3,5]triazin-2,4-diamina



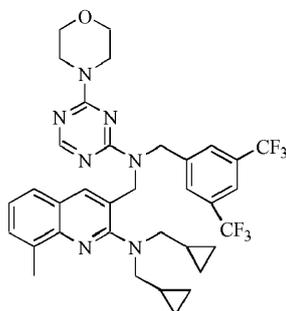
Una mezcla de 3-((3,5-bis(trifluorometil)bencilamino)metil)-N,N-bis(ciclopropilmetil)-8-metilquinolin-2-amina (Ejemplo 1, etapa-iii) (0,3 g, 0,57 mmoles), diisopropiletilamina (81 μ L, 0,69 mmoles) se recogió en DMF (20 mL) y se agitó a 0°C durante 5 min. A esto se le añadió a continuación (4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetil-amina (100 mg, 0,69 mmoles) y el contenido se agitó durante 30 min a 60°C. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (100 mL X 3). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400). La elución con acetato de etilo al 2% en hexano proporcionó 265 mg de un sólido incoloro (rendimiento: 71,6 %).

Pureza: 99,24 %; RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,32-8,31 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 4H), 7,43-7,42 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 5,08-4,98 (m, 2H), 4,84- 4,67(m, 2H), 3,21- 3,09 (m, 10H), 2,71- 2,62 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,14- 0,84,(m, 2H), 0,38- 0,36 (m, 4H), 0,07-0,04 (m, 4H).

ES-MS: m/z 644 ($\text{M}^+ + 1$, 100%); IR (neto) cm^{-1} : 3385, 2926, 1618, 1572, 1510, 1482, 1408, 1381, 1353, 1278, 1234, 1176, 1135, 1006, 971, 898, 813, 762, 706, 682, 590.

Ejemplo 38

Síntesis de (3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

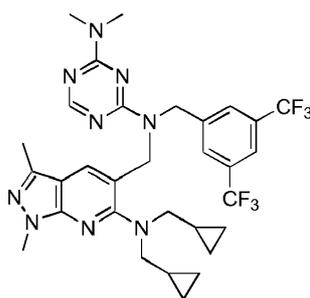


Una mezcla de (3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-amino]metil]-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina (Ejemplo 36) (60 mg, 0,09 mmoles), diisopropiletilamina (13 μ L, 0,1 mmoles) se recogió en DMF (10 mL). El matraz se enfrió a 0°C y el contenido se agitó durante 5 min. A esto, se le añadió morfolina (12 μ L, 0,13 mmoles) y se continuó agitando durante 30 min a 0°C y a continuación se templó a temperatura ambiente. El contenido del matraz se recogió en 100 mL EtOAc y se lavó con agua (100 mL X 3). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna; (gel de sílice de malla 230-400). La elución con EtOAc al 2% en hexano proporcionó 58 mg de una masa incolora (rendimiento: 78%).

Pureza: 97,34%; RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,33- 8,30 (m, 1H), 7,78- 7,72 (m, 4H), 7,44-.42 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 5,09- 4,65 (m, 4H), 3,715 (m, 8H), 3,20-3,19 (m, 4H), 2,7 (s, 3H), 1,14-0,83 (m, 2H), 0,40-0,38 (m, 4H), 0,07- 0,06 (m, 4H); ES-MS: m/z 686 ($\text{M}^+ + 1$, 100%); IR (neto) cm^{-1} : 3395, 2925, 2855, 1618, 1509, 1515, 1493, 1445, 1383, 1351, 1278, 1225, 1176, 1136, 1136, 1019, 991, 972, 897, 858, 812, 761, 706, 682, 582.

Ejemplo 39

Síntesis de (5-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(4-N,N-dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-amino]-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il)-bis-ciclopropilmetil-amina



Una mezcla de {5-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-6-il}-bis-ciclopropilmetil-amina (400 mg, 0,76 mmoles) y diisopropiletilamina (197 mg, 1,5 mmoles) en DMF (25 mL) se agitó durante 5 min a 0°C. A continuación se añadió (4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-dimetil-amina (144 mg, 0,91 mmoles) y el matraz se calentó durante 1 h a 60°C. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (200 mL X 4) y finalmente con salmuera (100 mL). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400). La elución con EtOAc al 1,5% en hexano proporcionó 160 mg de un compuesto gomoso (rendimiento: 32,45%).

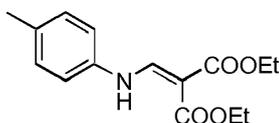
Pureza: 93%; RMN ^1H (CDCl_3): δ 8,32- 8,29 (m,1H), 7,70- 7,62 (m,4H), 7,24 (s,1H), 5,05- 4,95 (m, 2H), 4,82-4,67 (m,2H), 43,97 (s,3H), 3,21-3,09(m, 10H), 2,4 (s,3H), 0,94-0,85 (m, 2H), 0,39-0,36 (m, 4H), 0,07-0,04 (m,4H); ES-MS: m/z 648 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

IR (neto) cm^{-1} : 3416, 3080, 3004, 2931, 1610, 1573, 1510, 1318, 1278, 1175, 1135, 1005, 813, 682.

15 Ejemplo 40

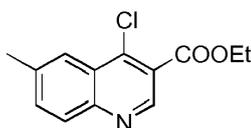
Síntesis de (3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6-metil-quinolin-4-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

20 Etapa (i): Síntesis de éster dietílico de ácido 2-(*p*-tolilamino-metilen)-malónico



La *p*-toluidina (10 g, 0,093 moles) se recogió en éster dietílico de ácido 2-etoximetilen-malónico (24,2 g, 0,11 moles) y se calentó a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el etanol liberado de la reacción. El residuo (25,8 g, 100 %) se llevó a la siguiente reacción sin purificación alguna.

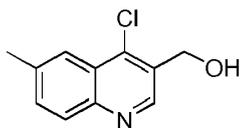
Etapa (ii): Síntesis de éster etílico de ácido 4-cloro-6-metil-quinolin-3-carboxílico



El oxiclورو de fósforo (83,6 mL, 900 mmoles) se añadió lentamente a éster dietílico de ácido 2-(*p*-tolilamino-metilen)-malónico (28 g, 90 mmoles) a 0°C durante 20 min y a continuación se calentó a 115°C durante 5h. El POCl_3 en exceso se separó mediante destilación a presión reducida, el residuo se neutralizó con carbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (500 mL X 3) y se lavó con agua (500 mL) y cloruro de sodio (500 mL). La capa orgánica se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna utilizando gel de sílice de malla 100-200; la elución fue con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo en forma de un sólido de color amarillo claro (12,0 g, rendimiento: 51 %).

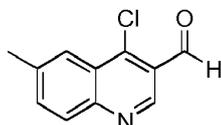
RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 9,1 (s, 1H), 8,1(s, 1H), 8,02-7,98 (d, $J = 8,5\text{Hz}$ 1H), 7,66-7,62 (d, $J = 8,5\text{Hz}$ 1H), 4,54-4,44 (q, $J = 7,2\text{Hz}$ 2H), 2,58 (s, 3H), 1,50- 1,42 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H); (CI-MS) m/z : 250 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

Etapa (iii): Síntesis de (4-cloro-6-metil-quinolin-3-il)-metanol



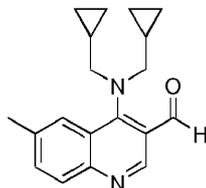
5 El éster etílico de ácido 4-cloro-6-metil-quinolin-3-carboxílico (4 g, 16 mmoles) se recogió en THF seco (150 mL) en atmósfera de nitrógeno y se añadió DIBAL-H (solución al 20% en tolueno) (12,5 mL, 100 mmoles) a -78°C a lo largo de un período de 30 min. El matraz se agitó de -78°C a temperatura ambiente durante 48 h y a continuación se volvió a enfriar a 0°C. El DIBAL-H en exceso se sofocó con una solución saturada de cloruro de amonio (150 mL). El precipitado se filtró y se lavó con acetato de etilo. El producto filtrado se lavó con agua (500 mL X 3). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El sólido obtenido se lavó con EtOAc al 1% en hexano (150 mL X 3) para retirar el éster que no había reaccionado. El sólido de color blanco resultante se filtró y se secó a vacío para proporcionar 1,7 g de material (rendimiento: 51,5%).
 10 RMN H^1 ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 8,88(s, 1H), 7,99- 7,95 (m,2H), 7, 58 -7,54 (d, $J= 8,5$ Hz 1H), 5,00 (s,2H), 2,57 (s, 3H); (CI-MS): m/z 207 (M^+ 100%).

15 Etapa (iv): Síntesis de 4-cloro-6-metil-quinolin-3-carbaldehído



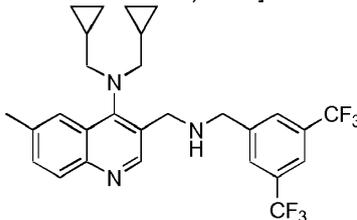
20 El (4-cloro-6-metil-quinolin-3-il)-metanol (500 mg, 2,42 mmoles) se recogió en diclorometano y se añadió a esto óxido de manganeso (IV) (6,6 g, 70 mmoles). El contenido se agitó durante 1 h. El óxido de manganeso se filtró y se lavó con diclorometano (300 mL). El producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar 422 mg de un sólido incoloro (rendimiento: 85,2%).
 RMN H^1 ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 10,70 (s, 1H), 9,20 (s, 1H) 8,16- 8,04 (m, 2H), 7,77-7,72 (d, $J= 8,5$ Hz, 1H), 2,63 (s, 3H); (CI-MS): m/z 205 (M^+ 100%).

25 Etapa (v) Síntesis de 4-(bis-ciclopropilmetil-amino)-6-metil-quinolin-3-carbaldehído



30 A una mezcla de N bis-ciclopropilmetilamina (263 mg, 2 mmoles) y carbonato de potasio (484 mg, 3 mmoles) en DMSO (25 mL), se le añadió 4-cloro-6-metil-quinolin-3-carbaldehído (360 mg, 1,7 mmoles) y el contenido del matraz se agitó a 130°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (200 mL X 4) y finalmente con salmuera (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400). La elución con EtOAc al 10% en hexano proporcionó el compuesto en forma de un aceite de color amarillo (0,325 gm, rendimiento: 62%).
 35 RMN H^1 ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 10,53 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,00- 7,98 (d, $J= 8,5$ Hz, 1H), 7,86 (s,1H),7,60-7,58 (d, $J= 8,5$ Hz, 1H) 3,54- 3,52(d, $J= 6,7$ Hz, 4H), 2,58 (s, 3H), 1,40-1,25 (m, 2H), 0,49-0,47 (m, 4H), 0,08-0,06 (m, 4H); (CI-MS): m/z 295 ($M+1^+$ 100%).

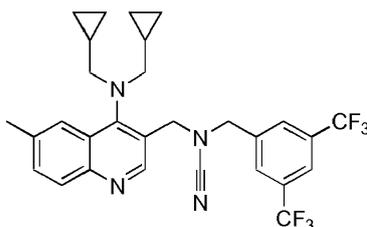
40 Etapa (vi) Síntesis de {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-6-metil-quinolin-4-il}-bis-ciclopropilmetil-amina



Una mezcla de 4-(bis-ciclopropilmetil-amino)-6-metil-quinolin-3-carbaldehído (310 mg, 1 mmoles), 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina (334 mg, 1,3 mmoles) y ácido acético (63 μ L, 1 mmoles) se recogió en metanol (20 mL) y se agitó a 0°C durante 30 min. A esto se le añadió borohidruro de sodio (130 mg, 2 mmoles) a temperatura ambiente en porciones a lo largo de un período de 5 min. El contenido se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se recogió en EtOAc (250 mL) y se lavó con agua (200 mL X 3). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (Gel de sílice de malla 100-200). La elución con EtOAc al 2% en hexano proporcionó 0,490 gm (rendimiento: 89,2 %) de un aceite gomoso.

RMN 1 H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,86 (s, 1H), 8,00- 7,75 (m, 6H), 7,48-7,45 (d, J = 8,3Hz, 1H) 4,08- 4,01 (m, 4H), 3,24-3,20 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 0,96-0,93 (m, 2H), 0,37- 0,35 (m, 4H), 0,07- 0,01 (m, 4H); (CI-MS): m/z 522 ($M+1^+$, 100%).

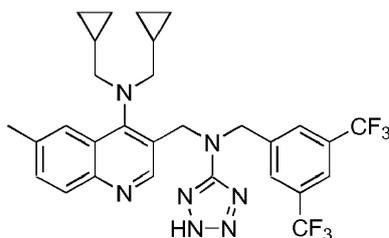
Etapa (vii) Síntesis de [4-(bis-ciclopropilmetil-amino)-6-metil-quinolin-3-ilmetil]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-cianamida



Una mezcla de {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-6-metil-quinolin-4-il}-bis-ciclopropilmetil-amina (490 mg, 0,94 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (159 mg, 1,87 mmoles) en metanol (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A esto, se le añadió bromuro de cianógeno (149 mg, 1,40 mmoles) y el contenido se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (200 mL X 3). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400). La elución con metanol al 0,5% en diclorometano proporcionó 0,460 gm de un compuesto oleoso (rendimiento: 89,6%).

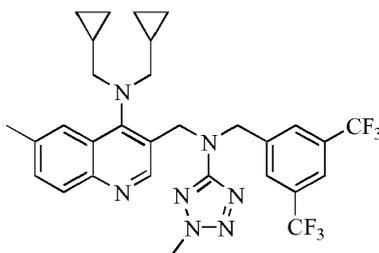
RMN 1 H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,86 (s, 1H), 8,00- 7,75 (m, 6H), 7,53-7,52 (d, J = 6,7Hz 1H) 4,08- 4,01 (m, 4H), 3,21-3,19 (m, J = 6,7Hz, 4H), 2,53 (s, 3H), 0,96-0,93 (m, 2H), 0,37- 0,35 (m, 4H), 0,07- 0,01 (m, 4H); (CI-MS): m/z 547 ($M+1^+$, 100%).

Etapa (viii): Síntesis de (3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-6-metil-quinolin-4-il)-bis-ciclopropilmetil-amina



Una mezcla de [4-(bis-ciclopropilmetil-amino)-6-metil-quinolin-3-ilmetil]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-cianamida (450 mg, 0,824 mmoles), bromuro de cinc (222 mg, 0,986 mmoles) y azida de sodio (74 mg, 1,138 mmoles) en agua (50 mL) se calentó a reflujo durante 5 h. El matraz se enfrió a temperatura ambiente y a esto se añadió ácido clorhídrico al 5%. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 mL X 3). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar 700 mg del compuesto bruto y éste se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación alguna.

Esquema (ix) Síntesis de (3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-6-metil-quinolin-4-il)-bis-ciclopropilmetil-amina



Una mezcla de (3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6-metil-quinolin-4-il)-bis-ciclopropilmetil-amina (700 mg, 1,18 mmoles) e hidruro de sodio (60 %) (61 mg, 1,5 mmoles) en DMF (25 mL) se agitó a 0°C durante 5 min. A esto, se le añadieron yoduro de metilo (337 g, 2 mmoles) y se continuó agitando durante otros 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (200 mL X 4) y finalmente con salmuera (100 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice de malla 230-400). La elución con EtOAc al 1,5 % en hexano proporcionó 0,205 gm de una masa gomosa (rendimiento: 28,63%).

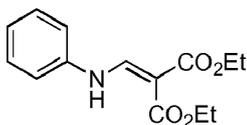
Pureza: 95%; RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 8,61 (s, 1H), 7,97-7,95 (d, $J= 8,3\text{Hz}$ 1H), 7,78-7,67 (m, 4H), 7,48-7,46 (d, $J= 6,7\text{Hz}$, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,18 s,3H), 3,18-3,16 (d, $J= 6,7\text{Hz}$,4H) 2,53 (s, 3H), 0,81- 0,77 (m, 2H), 0,31-0,29 (m, 4H), -0,008- - 0,02 (m, 4H).

ES-MS: m/z 604 (M^++1 , 100%); IR (neto) cm^{-1} : 3004, 1575, 1505, 1508, 1426, 1379, 1279, 1173, 1134, 1019, 903, 827, 754, 706, 682.

Ejemplo 41

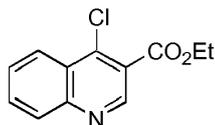
Síntesis de (3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-quinolin-4-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

Etapa (i): Síntesis de éster dietílico de ácido 2-fenilaminometil-malónico



Una mezcla de anilina (10 g, 107 mmoles), éster dietílico de ácido 2-etoximetil-malónico (27,8 g, 128 mmoles) se calentó a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para retirar el etanol liberado de la reacción. El residuo (28,2 g) se llevó a la siguiente reacción sin purificación alguna.

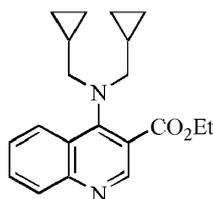
Etapa (ii): Síntesis de éster etílico de ácido 4-cloro-quinolin-3-carboxílico



El oxiclورو de fósforo (98,6 mL, 1,06 moles) se añadió lentamente a éster dietílico de ácido 2-fenilaminometil-malónico (28 g, 106 mmoles) a 0°C durante 20 min y a continuación se calentó a 115°C durante 5h. El $POCl_3$ en exceso se separó mediante destilación a presión reducida y el residuo se neutralizó con carbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo (500 mL X 3) y se lavó con agua (500 mL) y cloruro de sodio (500 mL). La capa orgánica se concentró y se purificó a través de cromatografía en columna utilizando gel de sílice de malla 100-200, la elución con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo proporcionó 12,5 g de producto (rendimiento: 50%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

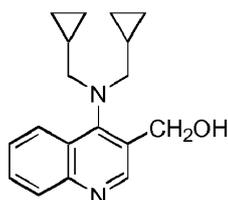
ES-MS: m/z 236 (M^++1 ,100%).

Etapa (iii): Síntesis de éster etílico de ácido 4-(bis-ciclopropilmetil-amino)-quinolin-3-carboxílico



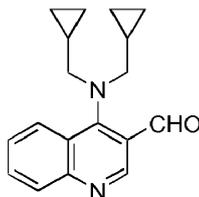
5 Una mezcla de éster etílico de ácido 4c-quinolin-3-carboxílico (5 g, 20 mmoles) y bis-ciclopropilmetil-amina (3,98 g, 30 mmoles) se recogió en isopropanol (50 mL) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 10 h. El isopropanol se retiró a presión reducida a continuación el producto bruto se lavó con éter de petróleo y se secó para proporcionar 5,4 g (rendimiento: 79%) de una masa gomosa de color amarillo. ES-MS: m/z 325 ($M^+ + 1$, 100 %).

10 Etapa (iv): Síntesis de [4-(bis-ciclopropilmetil-amino)-quinolin-3-il]-metanol



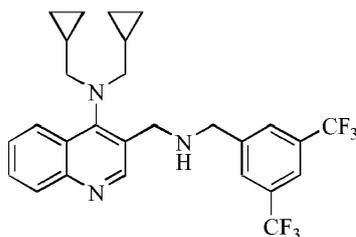
15 El éster etílico de ácido 4-(bis-ciclopropilmetil-amino)-quinolin-3-carboxílico (1 g, 3,0 mmoles) se recogió en DCM a -78°C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió DIBAL-H (8,76 mL (20 % solución en tolueno), 12 mmoles) a la misma temperatura a lo largo de un período de 20 min. La mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente durante 48 h. Ésta se enfrió de nuevo a -78°C y se añadió lentamente una solución saturada de tartrato de sodio y potasio (15 mL) durante 20 min. y se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 3) y se lavó con agua (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a presión reducida y se purificó a través de cromatografía en columna utilizando gel de sílice de malla 100-200. La elución con metanol al 1% en diclorometano proporcionó 0,450 gm (rendimiento: 45%) de una masa gomosa de color amarillo. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 8,89 (s, 1H), 8,13-8,10 (d, $J = 9,134$, 1H), 8,07-8,04 (d, $J = 9,40$, 1H) 7,67 (dd, $J=1,48$, 1,34 Hz, 1H), 7,49 (dd, $J=1,6$, 1,4 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,32-3,31 (d, $J= 6,99$, 4H), 1,03-0,96 (m, 2H), 0,45-0,40 (m, 4H), 0,06-0,02 (m, 4H); ES-MS m/z : 283 ($M^+ + 1$, 100%).

25 Etapa (v): Síntesis de 4-(bis-ciclopropilmetil-amino)-quinolin-3-carbaldehído



30 Una mezcla de [4-(bis-ciclopropilmetil-amino)-quinolin-3-il]-metanol (450 mg, 1,5 mmoles) y MnO_2 (1,3 g, 15 mmoles) en cloruro de metileno (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite con cloruro de metileno. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 400 mg (rendimiento: 90%) de una masa gomosa de color amarillo. (CI-MS): m/z : 281 ($M^+ + 1$, 100 %).

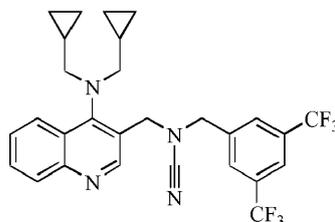
35 Etapa (vi): Síntesis de {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-quinolin-4-il}-bis-ciclopropilmetil-amina



A una mezcla de 4-(bis-ciclopropilmetil-amino)-quinolin-3-carbaldehído (400 mg, 1,4 mmoles), 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina (380 mg, 1,5 mmoles) en metanol (20 mL) se le añadió ácido acético (2 gotas). El contenido se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a esto se añadió cianoborohidruro de sodio (176 mg, 2,8 mmoles) a 0°C a lo largo de un período de 5 min. El matraz se templó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 1 h. El metanol se retiró a vacío y se añadió agua (15 mL) al residuo. El producto bruto se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 3); la capa orgánica se lavó con agua (100 mL X 3) y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración a vacío proporcionó 0,468 gm (rendimiento: 65%) de una masa gomosa de color amarillo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,93 (s, 1H), 8,11-8,06 (m, 2H), 7,87-7,75 (m, 3H), 7,63 (t, $J=4,2$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J=4,2$ Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,26-3,24 (m, 4H), 0,95-0,86 (m, 2H), 0,41-0,34 (m, 4H), 0,06-0,02 (m, 4H); ES-MS: m/z 508 ($M^+ + 1$, 100 %).

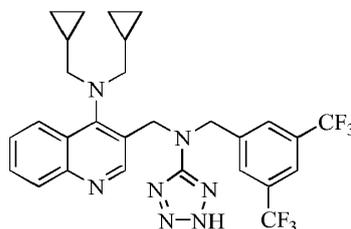
Etapa (vii): Síntesis de [4-(bis-ciclopropilmetil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-cianamida



Una mezcla de {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-quinolin-4-il}-bis-ciclopropilmetil-amina (460 mg, 0,9 mmoles) e hidrogenocarbonato de sodio (151 mg, 1,8 mmoles) en metanol (20 mL) se agitó a 0°C durante 30 min a continuación se añadió bromuro de cianógeno (190 mg, 1,8 mmoles) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El metanol se retiró a vacío y se añadió agua (50 mL) a la mezcla de reacción; el producto bruto se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 3) y se lavó con agua (100 mL X 3) a continuación la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 0,360 gm (rendimiento: 7 %) de un sólido de color amarillo claro.

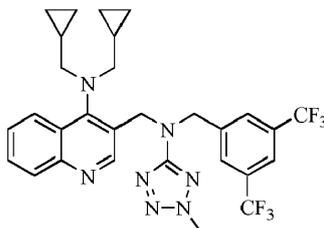
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 8,91 (s, 1H), 8,13-8,11 (d, $J = 8,33$, 1H), 8,05-8,03 (d, 1H, $J = 9,14$), 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,52 (t, 12H), 4,62 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,23-3,21 (d, $J=6,71$ Hz, 4H), 0,88-0,81 (m, 2H), 0,39-0,37 (m, 4H), 0,08-0,04 (m, 4H); ES-MS: m/z 533 ($M^+ + 1$, 100%).

Etapa (viii): Síntesis de (3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-quinolin-4-il)-bis-ciclopropilmetil-amina



Una mezcla de [4-(bis-ciclopropilmetil-amino)-quinolin-3-ilmetil]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-cianamida (350 mg, 0,65 mmoles), azida de sodio (51 mg, 0,78 mmoles) y bromuro de cinc (175 mg, 0,78 mmoles) se recogió en agua (15 mL) y se sometió a reflujo durante 1 h. Se añadió ácido clorhídrico al 5% y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 3) y se lavó con agua (75 mL); la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 0,300 gm (rendimiento: 80 %) de una masa gomosa de color amarillo. Ésta se llevó directamente a la siguiente reacción.

Etapa (ix): Síntesis de (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-quinolin-4-il)-bis-ciclopropilmetil-amina



5 Una mezcla de (3-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-quinolin-4-il)-bis-ciclopropilmetil-amina (300 mg, 0,52 mmoles) e hidruro de sodio (31 mg, 0,78 mmoles) se recogió en DMF (10 mL) a 0°C y se agitó durante 20 min, a continuación se añadió yoduro de metilo (0,067 mL, 1,04 mmoles) a esa temperatura y se agitó durante 1 h. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 3) y la capa orgánica se lavó con agua (75 mL). El secado sobre sulfato de sodio y la concentración a vacío rindió el producto

10 bruto que se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice de malla 230-400 eluyendo con acetato de etilo al 5% en éter de petróleo para proporcionar 0,107 gm (rendimiento: 35%) de una masa gomosa de color amarillo.

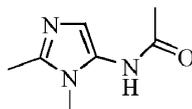
Pureza: 94%; RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 8,68 (s, 1H), 8,09-8,04 (m, 2H), 7,75-7,47 (m, 5H), 5,09 (s, 2H) 4,80 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,20-3,18 (d, $J=6,7$ Hz, 4H), 0,91- 0,76 (m, 2H), 0,31-0,30 (m, 4H), -0,008- -0,05 (m, 4H); ES-MS: m/z 590 ($M^+ + 1, 100\%$); IR (neto) cm^{-1} : 3385, 2926, 1567, 1500, 1380, 1279, 1174, 1134, 1020, 903, 843, 766, 706, 682.

15

Ejemplo Comparativo 42

20 Síntesis de (6-((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino)-metil)-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

Etapa (i): Síntesis de *N*-(2,3-dimetil-3H-imidazol-4-il)-acetamida

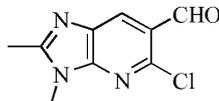


25 El paladio sobre carbono al 5% (7,5 g) se recogió en un matraz de fondo redondo de 500 mL y a eso se le añadió 1,4-dioxano (450 mL). A esto se le añadió 1,2-dimetil-5-nitro-1H-imidazol (15,0 g, 106,2 mmoles) y se agitó suavemente a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 12 h. Se añadió anhídrido acético (30,1 mL, 318,6 mmoles) muy lentamente y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 5 h; a continuación la

30 mezcla de reacción se hizo pasar a través de celite y se lavó con diclorometano (500 mL) y el producto filtrado se concentró a vacío para producir 15,0 g (rendimiento: 92%) de un líquido oleoso de color amarillo oscuro.

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 8,57 (bs, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,39-3,34 (s, 3H), 2,37-2,31 (s, 3H), 2,28-2,24 (s, 3H); (CI-MS): m/z 153 ($M+100\%$), 110.

35 Etapa (ii): Síntesis de 5-cloro-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbaldehído

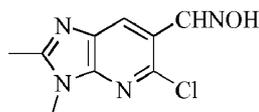


40 La *N*-(2,3-dimetil-3H-imidazol-4-il)-acetamida (15,0 g, 988,0 mmoles) se recogió en $POCl_3$ (54,8 mL, 588 mmoles) a 0°C y se agitó durante 3 h a 90°C a continuación se añadió a esto lentamente DMF (22,72 mL, 294 mmoles) a la misma temperatura a lo largo de un período de 30 min. La reacción se continuó agitando a la misma temperatura durante 1,5 h. El $POCl_3$ en exceso se separó mediante destilación a presión reducida, a continuación el residuo se neutralizó con una solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (600 mL X 3) y se lavó con agua (300 mL) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El compuesto bruto se purificó a través de cromatografía en columna utilizando gel de sílice de malla 100-200. La elución fue metanol al 1%

45 en diclorometano para producir 5,25 g (rendimiento: 25,6%) de un sólido incoloro.

RMN H^1 ($CDCl_3$): δ 10,5 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,67 (s, 3H); (CI-MS): m/z 210 ($M+1^+$, 100%).

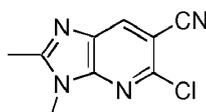
Etapa (iii): Síntesis de oxima de 5-cloro-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbaldehído



5 A una mezcla de 5-cloro-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbaldehído (4,2 g, 20 mmoles) e hidrocloruro de hidroxilamina (2,8 g, 40 mmoles) en metanol se le añadió trietilamina (5,415 mL, 40 mmoles) a 0°C, a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El metanol se separó mediante destilación a presión reducida y a continuación el residuo se recogió en agua enfriada con hielo (500 mL) y se agitó durante 15 min. El sólido resultante se separó mediante filtración y se lavó con agua (500 mL) y a continuación se secó a vacío para producir 3,0 g (rendimiento: 66,9%) de un sólido incoloro.

10 (CI-MS): m/z 225 ($M+1^+$, 100 %), 207, 178, 129.

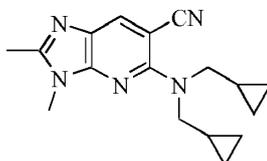
Etapa (iv): Síntesis de 5-cloro-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo



15 La oxima de 5-cloro-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbaldehído (2,2 g, 9,8 mmoles) se recogió en anhídrido acético (40 mL, exceso) y se sometió a reflujo durante 14 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se recogió a continuación en agua (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL X 3), se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL) seguido de agua (250 mL) y se concentró a vacío. Después de la purificación mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice de malla 230-400 utilizando acetona al 2% en diclorometano se produjeron 1,1 g (rendimiento: 54,4 %) de un sólido incoloro puro. RMN H^1 ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 8,67 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,66 (s, 3H); (CI-MS): m/z 207 (M^+1 , 100%).

20

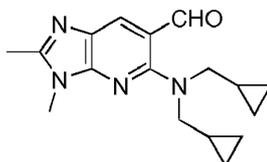
25 Etapa (v): Síntesis de 5-(bis-ciclopropilmetil-amino)-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo



30 Una mezcla de 5-cloro-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (1,0 g, 4 mmoles), bis-ciclopropilmetil-amina (1,213 g, 9 mmoles) y carbonato de potasio (1,339 g, 9 mmoles) se recogió en DMF (20 mL) en un recipiente de microondas de 80 mL y se sometió a irradiación de microondas a 250 W, 120°C durante 60 min. A continuación la mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo (250 mL) y se lavó con agua (250 mL X 3), la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice de malla 230-400. La elución con isopropanol al 1% en diclorometano produjo 0,350 gm (rendimiento: 24,4%) de un sólido incoloro.

35 RMN H^1 ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,97 -7,96 (s, 1H), 3,68-3,67 (s, 1H), 3,62-3,61 (d, $J=6,7$ Hz 4H) 2,56-2,54 (s, 3H), 0,87-0,81 (m, 2H) 0,57-0,47 (m, 4H), 0,29-0,22 (m, 4H); (CI-MS): m/z 295 (M^+1 , 100 %).

Etapa (vi): Síntesis de 5-(bis-ciclopropilmetil-amino)-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbaldehído

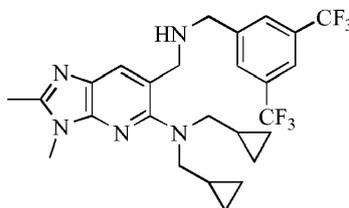


40 El 5-(Bis-ciclopropilmetil-amino)-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbonitrilo (0,220 g, 0,7 mmoles) se recogió en diclorometano a -75°C y se añadió gota a gota DIBAL-H (solución en tolueno al 20%) (0,630 mL, 0,8 mmoles) a lo largo de un periodo de 20 min y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se sofocó con una solución saturada de tartrato de sodio y potasio a 0°C y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo (250 mL X 3), se lavó con agua (250 mL X 3) y la capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de

45

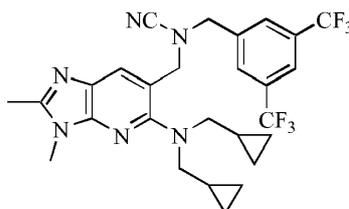
sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir 0,220 gm de un líquido oleoso de color amarillo. (CI-MS) m/z : 299 (M^+ : 1, 100 %).

5 Etapa (vii): Síntesis de {6-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-bis-ciclopropilmetil-amina



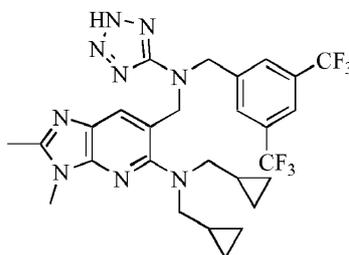
10 A una mezcla de 5-(bis-ciclopropilmetil-amino)-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-carbaldehído (0,220 g, 0,73 mmoles) y 3,5-bis-trifluorometil-bencilamina (215 mg, 0,87 mmoles) en metanol (8 mL) se le añadió ácido acético (0,042 mL, 0,073 moles) a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 min a la misma temperatura. Se añadió NaCNBH_3 (0,069 g, 0,011 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. El metanol se retiró a presión reducida y el producto bruto se extrajo con acetato de etilo (250 mL) y se lavó con agua (250 mL X 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir 0,220 g de un compuesto gomoso incoloro.

15 Etapa (viii): Síntesis de [5-(Bis-ciclopropilmetil-amino)-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ilmetil]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-cianamida



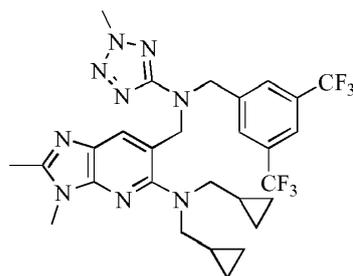
20 Una mezcla de {6-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-bis-ciclopropilmetil-amina (0,220 g, 0,41 moles) y bicarbonato de sodio (0,071 mg, 0,83 moles) en metanol (8 mL) se agitó a 0°C durante 15 min. Se añadió bromuro de cianógeno (0,053 g, 0,05 moles) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1,5 h. El metanol se retiró a presión reducida, se extrajo con acetato de etilo (250 mL), se lavó con agua (250 mL X 2) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración a presión reducida proporcionó 0,220 g de un compuesto gomoso incoloro.

30 Etapa (ix): Síntesis de (6-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-bis-ciclopropilmetil-amina



35 Una mezcla de [5-(bis-ciclopropilmetil-amino)-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-6-ilmetil]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-cianamida (0,220 g, 0,04 mmoles), azida de sodio (0,130 g, 2 mmoles) y cloruro de amonio (0,106 g, 2 mmoles) se recogió en DMF (15 mL) y se calentó a 90°C durante 2 h. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo (250 mL) y se lavó con agua (250 mL X 4) y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir 0,220 g de un líquido gomoso incoloro.

40 Etapa (x): Síntesis de (6-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-b]piridin-5-il}-bis-ciclopropilmetil-amina



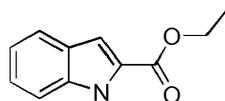
5 A una solución de (6-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-2,3-dimetil-3H-imidazo[4,5-
b]piridin-5-il)-8-bis-ciclopropilmetil-amina (0,220 g, 3,7 mmoles) en DMF (8 mL) se le añadió 60 % hidruro de sodio
(0,017 g, 0,741 mmoles) a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante 15 min. y
a continuación se añadió yoduro de metilo (0,046 mL, 0,0741 mmoles) y se continuó agitando durante 30 min. El
10 producto bruto se extrajo con acetato de etilo (250 mL), se lavó con agua (250 mL X 2) y la capa orgánica se secó
sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en
columna utilizando gel de sílice de malla 230-400 eluyendo con hexano: acetato de etilo 1:1 produjo 0,010 gm
(rendimiento: 4,4%) de un compuesto gomoso incoloro puro.

Pureza: 90,28%; RMN ^1H (CDCl_3): δ 7,76-7,65 (m, 4H), 4,94 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,8 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,01(d,
 $J=6$ Hz, 4H), 2,57 (s, 3H), 0,92-0,81 (m, 2H), 0,33-0,29 (m, 4H), 0,00- -0,09 (m, 4H); ES-MS m/z : 608 ($\text{M}^+ + 1$, 100%);
15 IR (neto) cm^{-1} : 3358, 2925, 1688, 1578, 1484, 1382, 1279, 1174, 1135, 1049, 902, 752, 706, 682.

Ejemplo Comparativo 43

Síntesis de éster etílico de ácido 3-[[[3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-
carboxílico

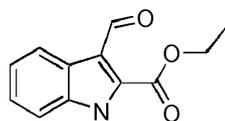
20 Etapa (i): Síntesis de éster etílico de ácido 1H-indol-2-carboxílico:



25 El ácido 1H-indol-2-carboxílico (1 g, 6,2 mmoles) se disolvió en 20 mL de etanol. A esto se le añadió gota a gota
cloruro de tionilo (5,86 g, 49,68 mmoles) agitando a 0°C y se continuó agitando durante 30 h a temperatura
ambiente. El exceso de SOCl_2 se evaporó, se añadió agua al residuo y la suspensión se filtró para proporcionar el
compuesto del título (1,0 g, rendimiento: 85,5%).

30 RMN ^1H (CDCl_3) \square 8,85 (br s, 1H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,44-7,28 (m, 2H), 7,23-7,12 (m, 2H), 4,41 (q, $J=7,2$ Hz, 2H),
1,42 (t, $J=7,0$ Hz, 3H); m/z (CI-MS): 190 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

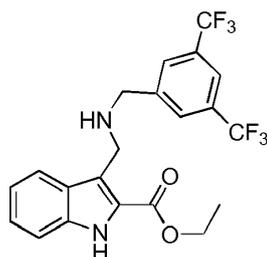
Etapa (ii): Síntesis de éster etílico de ácido 3-formil-1H-indol-2-carboxílico:



35 Una solución de *N*-metilformanilida (1,18 g, 8,73 mmoles) y POCl_3 (1,26 g, 8,2 mmoles) se agitó a temperatura
ambiente durante 0,5 h en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 1,2-dicloroetano (10 mL) y éster etílico de
ácido 1H-indol-2-carboxílico (1 g, 5,29 mmoles), y la suspensión se agitó a 80°C durante 6 h. La mezcla de reacción
se vertió en una solución acuosa al 50% de NaOAc (50 mL) y se filtró la suspensión para proporcionar el compuesto
40 del título (0,890 g, rendimiento: 77,4%).

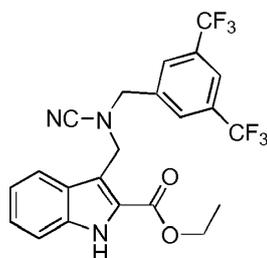
RMN ^1H (CDCl_3) \square 10,76 (s, 1H), 9,31 (br s, 1H), 8,50-8,47 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 3H), 4,53 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,48
(t, $J=7,0$ Hz, 3H); (CI-MS): m/z 218 ($\text{M}^+ + 1$, 100%).

45 Etapa (iii): Síntesis de éster etílico de ácido 3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico



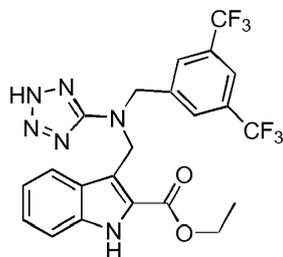
5 El éster etílico de ácido 3-formil-1H-indol-2-carboxílico (2 g, 9,21 mmoles), obtenido en la etapa (ii), 3,5-bis-trifluorometilbencilamina (2,23 g, 9,21 mmoles) y ácido acético (1,66 g, 18,43 mmoles) se colocaron en un matraz RB de 50 mL. A esto se le añadieron 10 mL de metanol y se agitó a RT durante 15 min. Se añadió en porciones cianoborohidruro de sodio (2,61 g, 27,64 mmoles) y se continuó agitando a RT durante otra hora. El metanol se retiró de la mezcla de reacción a vacío, se añadió agua a este producto bruto y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se evaporó el disolvente para obtener el compuesto requerido (3,8 g, rendimiento: 93%).
 10 (CI-MS): *m/z* 445 (M⁺+1, 90%).

Etapa (iv): Síntesis de éster etílico de ácido 3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-ciano-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico



15 A una solución de éster etílico de ácido 3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-1H-indol-2-carboxílico (0,1 g, 0,22 mmoles), obtenida en la etapa (iii), en MeOH (10 mL) en atmósfera de N₂ se le añadió bicarbonato de sodio (0,38 g, 0,45 mmoles) seguido de la adición de bromuro de cianógeno (0,028 g, 0,26 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 4 h. El disolvente se retiró a vacío para obtener el producto bruto material. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y se concentró a vacío que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice de malla 100-200 utilizando acetato de etilo al 20% y éter de petróleo para proporcionar éster etílico de ácido 3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-ciano-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico (0,08 g, rendimiento: 80%).
 20 RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,89 (br s, 1H), 7,76-7,73 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,43-4,37 (m, 2H), 4,30 (s, 2H), 1,43-1,39 (m, 3H); *m/z* (CI-MS) 202 (M⁺-268, 90%), 269 (M⁺-202, 40%), 469 (M⁺, 10%).

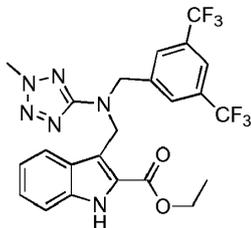
30 Etapa (v): Síntesis de éster etílico de ácido 3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(1H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico



35 El éster etílico de ácido 3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-ciano-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico (0,5 g, 1,06 mmoles), obtenido en la etapa (iv), azida de sodio (0,381 g, 5,33 mmoles) y cloruro de amonio (0,316 g, 5,33 mmoles) se recogieron en un matraz RB de 25 mL con DMF seca (5 mL). La reacción se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera. El disolvente se secó

sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, rendimiento: 56%).
 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,89 (br s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,32 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); (CI-MS): m/z 526 (M^+ , 100%).

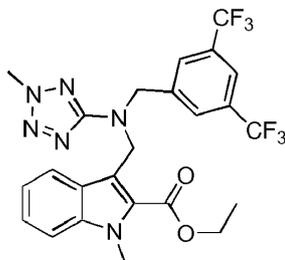
5 Etapa (vi): Síntesis de éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-1H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico



10 A una suspensión de éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(1H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico (0,19 g, 0,37 mmoles) en agua (4 mL) se le añadió hidróxido de sodio (0,03 g, 0,742 mmoles) y se agitó durante 15 min a RT seguido de la adición de diclorometano (4 mL). A esta mezcla de reacción se le añadió sulfato de dimetilo (0,051 g, 0,241 mmoles) y bromuro de tetra-butilamonio (0,006 g, 0,018 mmoles). La reacción se agitó durante 15 min. La capa orgánica se separó de la capa acuosa, la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y a continuación se concentraron a vacío para proporcionar el residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice de malla 100-200 utilizando acetato de etilo al 15% y éter de petróleo para proporcionar éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico (0,18 g, 94%). Pf: 130°C; Pureza: 97,37% (Symmetry shield RP 8 [KH_2PO_4 0,01M, ACN], 210 nm, $R_t=5,81$); RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,69 (br s, 1H), 7,70-7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,32-7,20 (m, 2H), 7,11-7,09 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,31 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,46 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); (CI-MS): m/z 202 (M^+ -311, 100%), 512 (M^+ , 50%); IR (neto, cm^{-1}): 1708, 1583, 1278.

25 Ejemplo Comparativo 44

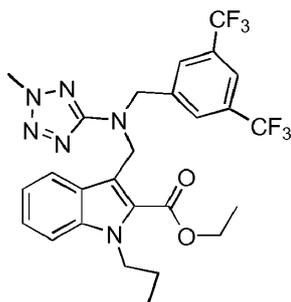
Síntesis de éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



30 A una suspensión de NaH (0,003 g, 0,114 mmoles) en DMF (2 mL) se le añadió éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-1H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico (0,03 g, 0,05 mmoles), obtenido en la etapa (vi) del Ejemplo 43, a 0°C, y se agitó durante 15 min. A esto se le añadió yoduro de metilo (0,016 g, 0,114 mmoles) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante otra hora. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y a continuación se concentraron a vacío para proporcionar el residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice de malla 100-200 utilizando acetato de etilo al 15% y éter de petróleo para proporcionar éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico (0,35 g, 70%).
 35 Pf: 83°C; Pureza: 94,57% (Inertsil ODS [KH_2PO_4 0,01M, ACN], 210, nm, $R_t=8,06$). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,65 (m, 1H), 7,53-7,52 (m, 1H), 7,33-7,26 (m, 4H), 7,11-7,07 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,78 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 1,27-1,23 (m, 3H); (CI-MS): m/z 541 (M^++1 , 100%); IR (neto, cm^{-1}): 1708, 1583, 1278.

45 Ejemplo Comparativo 45

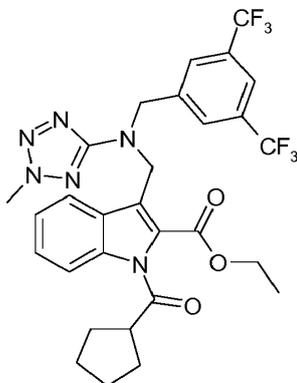
Síntesis de éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-propil-1H-indol-2-carboxílico



- 5 A una suspensión de NaH (0,23 g, 1,9 mmoles) en DMF (5 mL) se le añadió éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico (0,03 g, 0,05 mmoles), obtenido en la etapa (vi) del Ejemplo 43, a 0°C, y se agitó durante 15 min. A esto se le añadió bromopropano (0,23 g, 1,9 mmoles) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante otra hora. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y a continuación se concentraron a vacío para proporcionar el residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice de malla 100-200 utilizando acetato de etilo al 10% y éter de petróleo para proporcionar éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-propil-1H-indol-2-carboxílico (0,2 g, rendimiento: 38%).
- 10 Pureza: 98,49% (Symmetry shield RP8 [KH₂PO₄ 0,01M, ACN], 227, nm, R_f=8,96); RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,67-7,65 (m, 1H), 7,53-7,52 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 4H), 7,11-7,08 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,37-4,30 (m, 2H), 4,28-4,24 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,28-1,23 (m, 3H), 0,87-0,83 (m, 3H); (CI-MS): m/z 541 (M⁺+1, 100%); IR (neto, cm⁻¹): 1708, 1583, 1278.
- 15

Ejemplo Comparativo 46

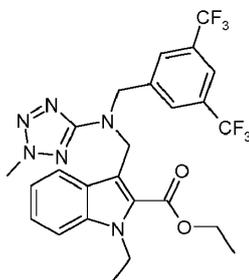
- 20 Síntesis de éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-ciclopentanocarbonil-1H-indol-2-carboxílico



- 25 A una suspensión de NaH (0,01 g, 0,45 mmoles) en DMF (5 mL) se le añadió éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico (0,2 g, 0,38 mmoles), obtenido en la etapa (vi) del Ejemplo 43, a 0°C, y se agitó durante 15 min. A esto se le añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,05 g, 0,38 mmoles) a la misma temperatura. La reacción se agitó durante 1 h. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y a continuación se concentraron a vacío para proporcionar el residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice de malla 100-200 utilizando acetato de etilo al 12% y éter de petróleo para proporcionar éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-ciclopentanocarbonil-1H-indol-2-carboxílico (0,1 g, rendimiento: 42,3%).
- 30 Pureza: 93,78% (Symmetry shield RP8 [KH₂PO₄ 0,01M, ACN], 280 nm, R_f=7,77). RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,73-7,71 (m, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,30-3,26 (m, 1H), 1,91-1,77 (m, 6H), 1,64-1,62 (m, 2H), 1,28 (m, 3H); IR (neto, cm⁻¹): 1713, 1578, 1279.
- 35

Ejemplo Comparativo 47

Síntesis de éster etílico de ácido 3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-etil-1H-indol-2-carboxílico



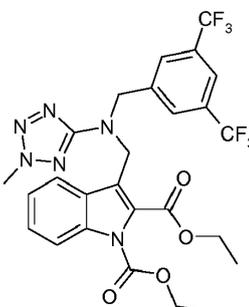
5

A una suspensión de NaH (0,01 g, 0,38 mmoles) en DMF (5 mL) se le añadió éster etílico de ácido 3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico (0,1 g, 0,19 mmoles), obtenido en la etapa (vi) del Ejemplo 43, a 0°C, y se agitó durante 15 min. A esto se le añadió yoduro de etilo (0,09 g, 1,08 mmoles) a la misma temperatura y esta reacción se agitó durante 1 h. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y a continuación se concentraron a vacío para proporcionar el residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice de malla 100-200 utilizando acetato de etilo al 15% y éter de petróleo para proporcionar éster etílico de ácido 3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-etil-1H-indol-2-carboxílico (0,08 g, 80%);

Pureza: 98,49% (Inertsil ODS 3V [KH₂PO₄ 0,01M, ACN], 210 nm, R_t=8,44); RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,68-7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 4H), 7,11-7,07 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,43 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,31-4,25 (m, 2H), 4,22 (s, 3H), 1,30-1,22 (m, 6H); (CI-MS): m/z 554 (M⁺-2, 10%); IR (neto, cm⁻¹): 1708, 1583, 1278.

20 Ejemplo Comparativo 48

Síntesis de éster etílico de ácido 3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-indol-1,2-carboxílico



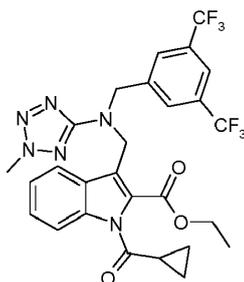
25

A una suspensión de NaH (0,01 g, 0,38 mmoles) en DMF (5 mL) se le añadió éster etílico de ácido 3-[[[3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico (0,1 g, 0,19 mmoles), obtenido en la etapa (vi) del Ejemplo 43, a 0°C, y se agitó durante 15 min. A esto se le añadió cloroformiato de etilo (0,02 g, 0,22 mmoles) a la misma temperatura. La reacción se agitó durante 4 h. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y a continuación se concentraron a vacío para proporcionar el residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice de malla 100-200 utilizando acetato de etilo al 20% y éter de petróleo para proporcionar éster etílico de ácido 3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-indol-1,2-carboxílico (0,05 g, 45%);

Pureza: 90,58% (Inertsil ODS [KH₂PO₄ 0,01M, ACN], 210nm, R_t =13,19); RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,96-7,94 (m, 1H), 7,52-7,50 (m, 4H), 7,36-7,26 (m, 1H), 7,17-7,13(m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,46 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,33 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 1,31-1,29 (m, 3H); m/z (CI-MS) 598 (M⁺+1, 100%).

40 Ejemplo Comparativo 49

Síntesis de éster etílico de ácido 3-[[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-ciclopropanocarbonil-1H-indol-2-carboxílico



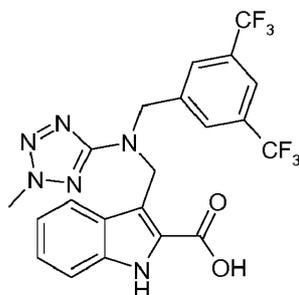
5 A una suspensión de NaH (0,004 g, 0,18 mmoles) en DMF (5 mL) se le añadió éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico (0,05 g, 0,095 mmoles), obtenido en la etapa (vi) del Ejemplo 43, a 0°C, y se agitó durante 15 min. A esto se le añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,012 g, 0,11 mmoles) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 6 h. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y a continuación se concentraron a vacío para proporcionar el residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice de malla 100-200 utilizando acetato de etilo al 15% y éter de petróleo para proporcionar éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-ciclopropanocarbonil-1H-indol-2-carboxílico (0,04 g, rendimiento: 71%),
 10 Pureza: 98,45% (Inertsil ODS [KH₂PO₄ 0,01M, ACN], 210 nm, R_t =9,448,85); RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,89 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,32-4,27 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 4H), 1,14-1,12 (m, 3H); *m/z* (CI-MS) 595 (M⁺+1, 100%); IR (neto, cm⁻¹): 1711, 1581, 1279.

Ejemplo Comparativo 50

20 Síntesis de dietilamiduro de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-3H-indol-2-carboxílico

Etapa (i): Síntesis de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico

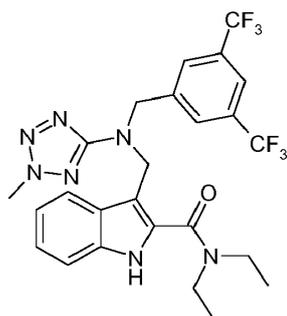
25



30 A la solución de éster etílico de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico (0,2 g, 0,38 mmoles) en 5 mL etanol, se le añadió NaOH (0,076 g, 1,9 mmoles). La reacción se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se aciduló y la suspensión se filtró para proporcionar el compuesto del título (0,1 g, 53%)
 RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,33 (br s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59-7,57 (m, 3H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,17-7,13 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,19 (s, 3H); *m/z* (CI-MS) 499 (M⁺+1, 100%); IR (neto, cm⁻¹): 1578, 1278, 1133

35

Etapa (ii): Síntesis de dietilamiduro de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico



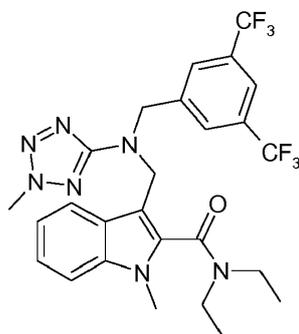
A una solución de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico (0,05 g, 0,10 mmoles), obtenido en la etapa (i), en DCM (5 mL) en atmósfera de N₂ se le añadió EDC (0,36 g, 0,12 mmoles) a 0°C seguido de la adición de TBTU (0,035 g, 0,12 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, se añadió DIPEA (0,04 g, 0,3 mmoles) seguido de dietilamina (0,008 g, 0,10 mmoles) y se continuó agitando a RT durante 4 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice de malla 100-200 utilizando acetato de etilo 15% y éter de petróleo para proporcionar dietilamiduro de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico (0,035 g, rendimiento: 64%).

Pf 98°C; Pureza: 97,76% (Inertsil ODS 3V [KH₂PO₄ 0,01M, ACN], 215 nm, R_t = 7,81).

RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,14 (bs, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,15-6,98 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,46-3,41 (m, 4H), 1,12 (t, J = 7,1Hz, 6H); m/z (CI-MS) 553 (M⁺, 100%).

Ejemplo Comparativo 51

Síntesis de dietilamiduro de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico

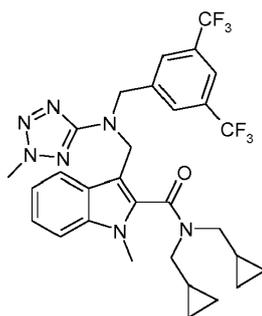


A una suspensión de NaH (0,01 g, 0,36 mmoles) en DMF (5ml) se le añadió dietilamiduro de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico (0,1 g, 0,18 mmoles), obtenido en el Ejemplo 50, a 0°C, y se agitó durante 15 min. A esto se le añadió yoduro de metilo (0,031 g, 0,216 mmoles) a la misma temperatura. La reacción se agitó durante 6 h y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y a continuación se concentraron a vacío para proporcionar el residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice de malla 100-200 utilizando acetato de etilo al 15% y éter de petróleo para proporcionar dietilamiduro de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (0,07 g, 60%).

Pureza: 99,11% (Symmetry shield RP 8 [KH₂PO₄ 0,01M, ACN], 220 nm, R_t = 6,71); RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,56 (s, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 2H), 7,00-6,97 (m, 1H), 5,38-5,34 (m, 1H), 4,74-4,70 (m, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,62-3,56 (m, 2H), 3,34-3,29 (m, 1H), 3,15-3,09 (m, 1H), 1,21-1,17 (m, 3H), 1,03 (t, J = 7,0 Hz, 3H); m/z (CI-MS) 567 (M⁺, 20%); IR (neto, cm⁻¹): 2933, 1278, 1132.

Ejemplo Comparativo 52

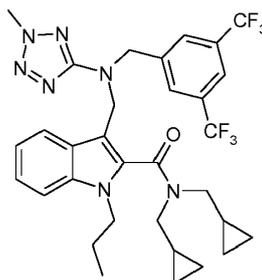
Síntesis de bis-ciclopropilmetil-amiduro de ácido 3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico



5 El ácido 3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (0,08 g, 0,156 mmoles) y bis-ciclopropilmetilamina (0,02 g, 0,156 mmoles) se utilizaron para sintetizar el compuesto del título en lugar de utilizar ácido 3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico y dietilamina en la etapa (ii) del ejemplo 50 (0,05 g, rendimiento: 62%).
 Pureza: 98,43% (Symmetry shield RP 8 [KH₂PO₄ 0,01M, ACN], 220 nm, R_t=7,315); RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,53-7,51 (m, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,19-7,17 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 1H), 5,39-5,36 (m, 1H), 4,73-4,69 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,54-3,52 (m, 1H), 3,17-3,15 (m, 2H), 0,88-0,83 (m, 2H), 0,49-0,30 (m, 2H), 0,53-0,50 (m, 4H); (CI-MS): *m/z* 620 (M⁺+1, 90%).

Ejemplo Comparativo 53

15 Síntesis de bis-ciclopropilmetil-amiduro de ácido 3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-propil-1H-indol-2-carboxílico

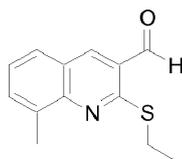


20 El ácido 3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1-propil-1H-indol-2-carboxílico (0,16 g, 0,29 mmoles) y bis-ciclopropilmetilamina (0,37 g, 0,29 mmoles) se utilizaron para sintetizar el compuesto del título en lugar de utilizar ácido 3-[[[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-1H-indol-2-carboxílico y dietilamina en la etapa (ii) de ejemplo 50 (0,08 g, 42%)
 Pureza: 98,49% (Symmetry shield RP18 [KH₂PO₄ 0,01M, ACN], 220 nm, R_t=8,85). RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,51-7,48 (m, 3H), 7,24-7,21 (m, 2H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 4,69-4,58 (q, J=16,1Hz, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,15-4,08 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,70-3,64 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,13-3,12 (m, 4H), 1,82-1,66,0,88-0,83 (m, 2H), 1,29-1,22 (m, 2H), 0,86 (t, J = 7,3Hz, 3H), 0,51-0,47 (m, 4H), 0,01 (m, 4H); (CI-MS) *m/z*: 648 (M⁺+1, 60%).

Ejemplo 54

30 Síntesis de éster etílico de ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(8-metil-2-propilsulfanil-quinolin-3-ilmetil)-carbámico

Etapa (i): Síntesis de 8-metil-2-propilsulfanil-quinolin-3-carbaldehído

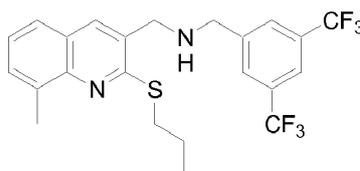


35 A 2-cloro-8-metilquinolin-3-carboxaldehído (2,055 g, 10 mmoles) en etanol (25 mL) se le añadió carbonato de potasio anhidro (2,76 g, 20 mmoles) seguido de la adición de *n*-propanotiol (1,12 mL, 13 mmoles). La mezcla de

reacción se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno agitando durante 1,75 h. A continuación se añadió agua (30 mL) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 15 h a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo 3 veces con éter dietílico, y las fases de éter combinadas se lavaron sucesivamente una vez con hidróxido de sodio al 10% y salmuera. La fase orgánica se secó sobre carbonato de potasio, se filtró y se concentró mediante evaporación rotativa. El material se purificó mediante cromatografía. (Sistema de cromatografía HPFC Biotage Horizon, SiO₂, hexanos: acetato de etilo 80:20) proporcionando un sólido de color amarillo (1,979 g, 80%). No se completó ninguna purificación adicional y el material se utilizó tal cual para la siguiente etapa.

HPLC: Inertsil ODS-3V C18, 30:70 [KH₂PO₄ (0,01M, pH 3,2): CH₃CN], 264 nm, R_t 27 min, 77,5% de pureza; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ 10,33 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,62-7,10 (m, 2H), 7,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,87 (sexteto, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,11 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

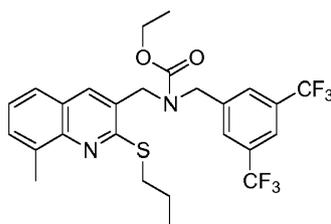
Etapa (ii): Síntesis de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(8-metil-2-propilsulfanil-quinolin-3-ilmetil)-amina



La 3,5-bis-(trifluorometil)bencilamina (1,014 g, 4,2 mmoles) y 8-metil-2-propilsulfanil-quinolin-3-carbaldehído (1,006 g, 4,0 mmoles) se disolvieron en metanol anhidro (12 mL). Se añadió ácido acético (0,5 mL, 8,8 mmoles) y la mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h a RT en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,800 g, 12,6 mmoles) y la mezcla se agitó durante 24 h adicionales a RT. La reacción se sofocó con bicarbonato de sodio saturado y a continuación se agitó durante 15-20 min a RT. La mezcla se extrajo 3 veces con éter dietílico. Las capas de éter combinadas se lavaron a continuación 2 veces con salmuera, a continuación se secaron sobre carbonato de potasio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El material se purificó mediante cromatografía. (Sistema de cromatografía HPFC Biotage Horizon, SiO₂, hexanos: acetato de etilo 90:10) proporcionando un aceite (1,13 g, 58,6%).

HPLC: Inertsil ODS-3V C18, 30:70 [KH₂PO₄ (0,01M, pH 3,2): CH₃CN], 264 nm, R_t 50,7 min, 99,5% de pureza; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ 7,69-7,88 (m, 4 H), 7,48-7,57 (m, 2 H), 7,29-7,34 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,75 (s, 3H), 1,85 (sexteto, *J* = 7,5 Hz, 3 H; intercambio de D₂O, solapamiento de NH), 1,09 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); Masa: LC-MSD (ES+): *m/z* 473 (M+H, 100).

Etapa (iii): Síntesis de éster etílico de ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(8-metil-2-propilsulfanil-quinolin-3-ilmetil)-carbámico

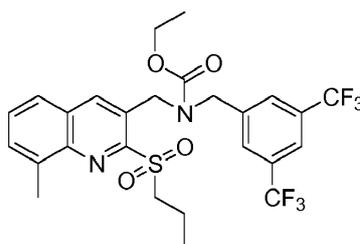


El cloroformiato de etilo (0,4 ml, 4,2 mmoles) y carbonato de potasio (0,875 g, 6,3 mmoles) se añadieron a (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(8-metil-2-propilsulfanil-quinolin-3-ilmetil)-amina (1,058 g, 2,1 mmoles) que se disolvió en THF anhidro (10 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, y se lavó una vez con agua. La fase orgánica se secó sobre carbonato de potasio y se concentró mediante evaporación rotativa. La muestra resultante se secó a vacío proporcionando un sólido de color amarillo claro (1,18 g, 97%).

P.f.: 42°C; HPLC: Inertsil ODS-3V C18, 30:70 [KH₂PO₄ (0,01M, pH 3,2): CH₃CN], 264 nm, R_t 61,9 min, 99,6% de pureza; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃, TMS): δ 7,65-7,32 (brm, 3H), 7,51 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,67-4,58 (m, 4H), 4,3 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,87-1,79 (m, 2H), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); Masa: LC-MSD (ES+): *m/z* 545 (M+H, 100).

Ejemplo 55

Síntesis de éster etílico de ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[8-metil-2-(propan-1-sulfonil)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico

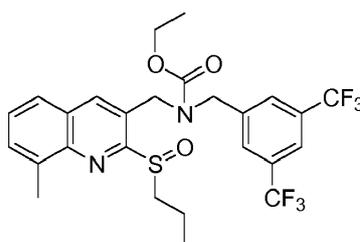


El éster etílico de ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(8-metil-2-propilsulfanil-quinolin-3-ilmetil)-carbámico (Ejemplo 54) (504 mg, 0,9 mmoles) se disolvió en metanol (15 mL) y agua (10 mL) a continuación se añadió OXONE (5,54 g, 9 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno, y se lavó una vez con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró mediante evaporación rotativa. La muestra resultante se secó a vacío. (Sistema de cromatografía HPFC Biotage Horizon, SiO₂, hexanos: acetato de etilo 80:20) proporcionando un sólido de color blanco (274 mg, 51%).

P.f.: 98°C; HPLC: Inertsil ODS-3V C18, 30:70 [KH₂PO₄ (0,01M, pH 3,2): CH₃CN], 264 nm, R_t 40,9 min, 95,3% de pureza; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃, TMS): □ 8,2-8,0 (brm, 1H), 7,73-7,54 (m, 6H), 5,20-5,24 (m, 2H, rotámeros), 4,68 (s, 2H), 4,31 (brs, 2H), 3,81-3,76 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,306-1,23 (m, 3H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H); Masa: LC-MSD (ES+): m/z 599 (M+Na, 100).

Ejemplo 56

Síntesis de éster etílico de ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[8-metil-2-(propan-1-sulfinil)-quinolin-3-ilmetil]-carbámico



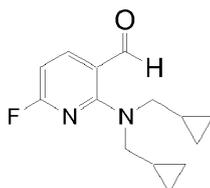
El éster etílico de ácido (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(8-metil-2-propilsulfanil-quinolin-3-ilmetil)-carbámico (Ejemplo 54) (116 mg, 0,18 mmoles) se disolvió en metanol (2 mL) y agua (2 mL) seguido de la adición de bis(mono peroxi ftalato hexahidrato) de magnesio (MMPP) (267,1 mg, 0,54 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La muestra se diluyó con cloruro de metileno y se lavó una vez con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró mediante evaporación rotativa. La muestra resultante se secó durante la noche a vacío. (Sistema de cromatografía HPFC Biotage Horizon, SiO₂, hexanos:acetato de etilo 70:80) proporcionando un sólido de color blanco (80 mg, 72%).

P.f.: 86°C; HPLC: Inertsil ODS-3V C18, 20:80 [KH₂PO₄ (0,01M, pH 3,2): CH₃CN], 264 nm, R_t 20,7 min, 99,8% de pureza; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃, TMS): □ 8,18-7,99 (m, 1H), 7,7 (brs, 3H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 5,24-5,10 (brm, 2H, rotámeros), 4,72 (s, 2H), 4,28 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,95-1,72 (m, 2H), 1,27 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,11 (t, J = 7,5 Hz, 3H); Masa: LC-MSD (ES+): m/z 561 (M+H, 100).

Ejemplo 57

Síntesis de (3-[[3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6-fluoro-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina

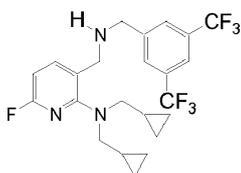
Etapa (i): Síntesis de 2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-6-fluoro-piridin-3-carbaldehído



La diisopropilamina (1,4 mL, 9,6 mmoles) se agitó en éter (10 mL). La solución se enfrió a -78°C con hielo seco y acetona. Se añadió n-butil litio (4 mL, 9,6 mmoles) y la solución resultante se dejó agitando a -78°C durante aproximadamente 15 minutos. Se añadió 2,6-difluoropiridina (0,8 mL, 8,7 mmoles) y la solución se dejó agitando a -78°C durante aproximadamente 2 horas. Se añadió *N,N*-bis-ciclopropilmetilformamida (1,71 g, 10,9 mmoles) y la solución se dejó agitando a -78°C durante aproximadamente 1 hora. La solución se sofocó con fosfato de potasio al 10%. La solución se extrajo con éter (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y a continuación se concentraron a vacío para proporcionar un producto oleoso de color naranja. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice y la elución con acetato de etilo al 20% en hexanos proporcionaron el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (224 mg, rendimiento: 10,3%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,96 (s, 1H), 8,08 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,34 (dd, $J = 5,1, 3,3$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 6,6$ Hz, 4H), 1,16-1,07 (m, 2H), 0,574-0,513 (m, 4H), 0,245-0,193 (m, 4H); Masa: LC-MSD (ES+): m/z 248 ($M + 1$, 100%).

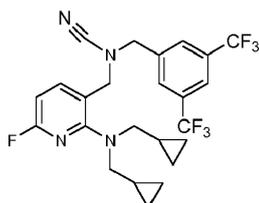
15 Etapa (ii): Síntesis de {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-6-fluoro-piridin-2-il}-bis-ciclopropilmetil-amina



A 2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-6-fluoro-piridin-3-carbaldehído (200 mg, 0,8 mmoles) agitado en THF (10 mL) se le añadieron 3,5-bis-(trifluorometil) bencilamina (198,1 mg, 0,8 mmoles) y ácido acético (0,05 mL, 0,8 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (237,5 mg, 1,12 mmoles) y la solución se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La solución se extrajo con éter (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre carbonato de potasio, se filtraron, y a continuación se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto de color naranja (361 mg, rendimiento: 95%). Se utilizó tal cual sin purificación.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,82-7,74 (m, 3H), 7,67 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 4,5, 3,3$ Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 3,85 (d, $J = 13,5$ Hz, 4H), 3,10 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,948-0,851 (m, 2H), 0,419-0,358 (m, 4H), 0,069-0,011 (m, 4H); Masa: LC-MSD (ES+): m/z 476 ($M + 1$, 99,7%).

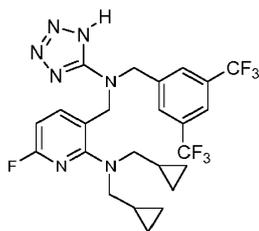
30 Etapa (iii): Síntesis de [2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-6-fluoro-piridin-3-ilmetil]-(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-cianamida



A {3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-6-fluoro-piridin-2-il}-bis-ciclopropilmetil-amina (302 mg, 0,64 mmoles) agitada en metanol (10 mL) se le añadió bicarbonato de sodio (139,6 mg, 1,24 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos, se añadió bromuro de cianógeno (237,5 mg, 1,12 mmoles) y la solución se dejó agitando a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y a continuación se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto oleoso de color naranja (284 mg, rendimiento: 87%) y se utilizó tal cual sin purificación.

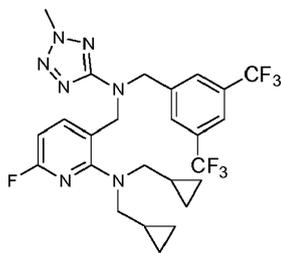
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,89 (s, 1H), 7,81-7,73 (m, 3H), 6,61 (dd, $J = 4,5, 3,6$ Hz, 1H), 4,27 (d ancho, $J = 23,4$ Hz, 4H), 3,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,04 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H); Masa: LC-MSD (ES+): m/z 501 ($M + 1$, 81%).

45 Etapa (iv): Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(1H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6-fluoro-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina



5 A [2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-6-fluoro-piridin-3-ilmetil]- (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-cianamida (244 mg, 0,5 mmoles) agitada en isopropanol (5 mL) y agua (10 mL) se le añadieron azida de sodio (38,4 mg, 0,55 mmoles) y bromuro de cinc (115,6 mg, 0,5 mmoles). Después de agitar a reflujo durante la noche, la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y a continuación se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto oleoso de color naranja (248 mg, rendimiento: 91%) y se utilizó tal cual sin purificación. Masa: LC-MSD (ES+): m/z 544 (M + 1, 82%).

10 Etapa (v): Síntesis de (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6-fluoro-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina



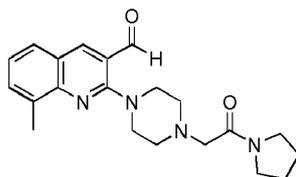
15 A hidróxido de sodio (33,6 mg, 0,8 mmoles) agitado en agua (2 mL) se le añadió (3-[[3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(1H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-6-fluoro-piridin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina (222 mg, 0,4 mmoles) en diclorometano (5 mL). Después de agitar durante 15 minutos, se le añadieron sulfato de dimetilo (0,05 mL, 0,44 mmoles) y bromuro de tetrabutilamonio (7,5 mg, 0,0176 mmoles) y la solución se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se extrajo con diclorometano (2 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y a continuación se concentraron a vacío para proporcionar un producto oleoso de color naranja. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice y la elución con acetato de etilo al 30% en hexanos proporcionaron el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (124,6 mg, rendimiento: 56%).

20 RMN H^1 (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,75-7,67 (m, 3H), 7,56 (t, $J = 8,1$ Hz, 3H), 6,45 (dd, $J = 4,5, 3,6$ Hz, 1H), 4,67 (d ancho, $J = 39,9$ Hz, 4H), 4,20 (s, 3H), 3,03 (d, $J = 6,6$ Hz, 4H), 0,900-0,809 (m, 2H), 0,399-0,338 (m, 4H), 0,063-0,025 (m, 4H); Masa: LC-MSD (ES+): m/z 558 (M + 1, 90%).

30 Ejemplo 58

Síntesis de 2-[4-(3-[[3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-metil]-8-metil-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-1-pirrolidin-1-il-etanona

35 Etapa (i): Síntesis de 8-metil-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-quinolin-3-carbaldehído



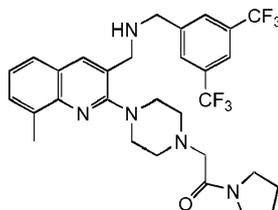
40 A 2-cloro-8-metilquinolin-3-carboxaldehído (0,2034 g, 1 mmoles) disuelto en *N,N*-dimetilformamida (7 mL) se le añadió 1-[2-(piperazin-1-il)acetil]pirrolidina (0,2271 g, 1,15 mmoles) seguido de carbonato de potasio (0,1395 g, 1 mmoles). Después de agitar a reflujo durante la noche en nitrógeno, la solución se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre carbonato de potasio, se filtraron y a continuación se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice y la elución con

(cloruro de metileno:metanol:NH₄OH) 90:9:1 proporcionaron el compuesto del título en forma de un líquido gomoso de color amarillo. (166 mg, rendimiento: 46%).

HPLC: YMC Pro C-8, 40:30:30 [KH₂PO₄ (0,01M, pH 3,2): CH₃CN: metanol], 264 nm, R_t 2,5 min, 97,6% de pureza.

5 RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃, TMS): □ 10,15 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 3,97-3,46 (brm, 14H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H). Masa: LC-MSD (ES+): *m/z* 367 (M + 1, 100).

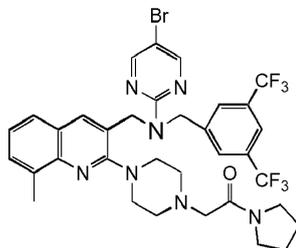
Etapa (ii): Síntesis de 2-[4-{3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencilamino)-metil]-8-metil-quinolin-2-il}-piperazin-1-il)-1-pirrolidin-1-il-etanona



10 A 8-metil-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-quinolin-3-carbaldehído (152 mg, 0,4 mmoles) agitado en THF (7 mL) se le añadieron 3,5-bis-(trifluorometil) bencilamina (0,0995 mg, 0,4 mmoles) y ácido acético (0,02 mL, 0,4 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,1201 mg, 0,56 mmoles) y la solución se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche en nitrógeno. La solución se extrajo con éter (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre carbonato de potasio, se filtraron, y a continuación se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice y la elución con (cloruro de metileno: metanol: NH₄OH) 90:9:1 proporcionaron el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo (144 mg, rendimiento: 60%) y se utilizó sin purificación adicional.

15 HPLC: YMC Pro C-8, 40:30:30 [KH₂PO₄ (0,01M, pH 3,2): CH₃CN: metanol], 254 nm, R_t 5,0 min, 89,8% de pureza; Masa: LC-MSD (ES+): *m/z* 594 (M + 1, 100).

20 Etapa (iii): Síntesis de 2-[4-(3-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino]-metil)-8-metil-quinolin-2-il]-piperazin-1-il]-1-pirrolidin-1-il-etanona



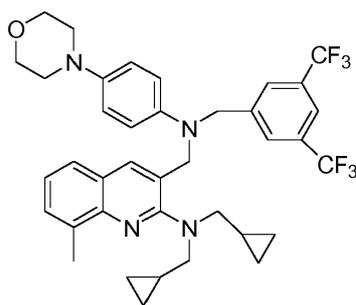
30 A 8-metil-2-[4-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-quinolin-3-carbaldehído (121 mg, 0,2 mmoles) agitado en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se le añadieron 5-bromo-2-cloropirimidina (0,0587 mg, 0,3 mmoles) y diisopropiletamina (0,03 mL, 0,2 mmoles). Después de agitar a reflujo durante la noche en nitrógeno, la solución se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua dos veces y salmuera una vez, se secaron sobre carbonato de potasio, se filtraron y a continuación se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice y la elución con (cloruro de metileno: metanol) 95:5 proporcionaron el compuesto del título en forma de un semisólido de color pardo. (140 mg, rendimiento: 92%).

35 HPLC: YMC Pro C-8, 30:70 [KH₂PO₄ (0,01M, pH 3,2): CH₃CN] 30:70, 254 nm, R_t 4,1 min, 95,3% de pureza; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃, TMS): □ 8,41 (s, 2H), 7,70-7,69 (brm, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,42 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,50 (q, *J*₁ = 9,3 Hz, 4H), 3,33 (brt, *J* = 4,5 Hz, 4H), 3,20 (s, 2H), 2,73 (brs, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 2H); Masa: LC-MSD (ES+): *m/z* 752 (M + 1, 100).

40 Ejemplo 59

Síntesis de 3-(((3,5-bis-trifluorometil-bencil)-[(4-morfolin-4-il-fenil)-amino]-metil)-8-metil-quinolin-2-il]-bis-ciclopropilmetil-amina

45



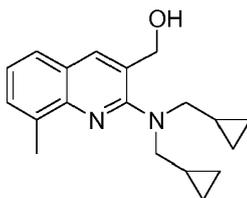
El compuesto del título de 97,0 % de pureza (HPLC: YMC Pro C8, [KH₂PO₄ (0,01 M, pH 3,2):CH₃CN] 20:80, velocidad de flujo 1,2 mL/min, R_t 23,5 min) se obtuvo de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 25 en forma de un líquido espeso de color amarillo pálido (0,11 g, 36%).

RMN H¹ (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 3H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,82-6,77 (m, 2H), 6,69-6,63 (m, 2H), 4,72-4,69 (m, 4H), 3,85-3,80 (m, 4H), 3,21 (d, J= 6.6 Hz, 4H), 3,08-2,98 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 1,09-1,0 (m, 2H), 0,43-0,35 (m, 4H), 0,13-0,06 (m, 4H); MS (ESI) *m/z* 683 (M+1)⁺.

10 Ejemplo 60

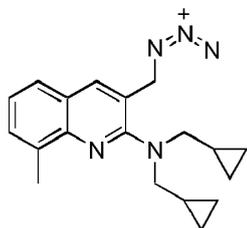
Síntesis de 4-[[[2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-2,6-di-terc-butil-fenol

15 Etapa (i): Síntesis de [2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-il]-metanol



A una solución de 2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-carbaldehído (0,276 g, 0,938 mmoles) obtenido en la etapa (ii) del Ejemplo 57 en 5 mL de THF se le añadió borohidruro de sodio (0,042 g, 1,12 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 5 min, a continuación se añadió agua a la mezcla de reacción y ésta se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera respectivamente y la solución se secó sobre sulfato de sodio. Las sustancias volátiles se eliminaron a vacío para obtener el compuesto puro (0,25 g, rendimiento: 93%). RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,88 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 5,18 (br s, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,22-3,20 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 1,08-1,01 (m, 2H), 0,14-0,10 (m, 4H), 0,14-0,11 (m, 4H); *m/z* (ES-MS): 297 (M⁺+1, 100%); IR (neto, cm⁻¹): 3382, 1618, 1050.

Etapa (ii): Síntesis de (3-azidometil-8-metil-quinolin-2-il)-bis-ciclopropilmetil-amina



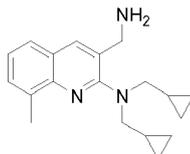
Se añadió trietilamina (1,75 mL, 12,62 mmoles) a una solución de [2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-il]-metanol (1,2 g, 4,05 mmoles), obtenido en la etapa (i) en 15 mL de DCM. Esta solución se enfrió a 0°C, y se añadió cloruro de mesilo (0,47 mL, 12,62 mmoles) a lo largo de un período de 15 min. La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche y el disolvente se evaporó para obtener el éster 2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetílico de ácido metanosulfónico requerido (1,5 g, rendimiento: 90%).

El metanosulfonato (1,5 g, 4,03 mmoles) se disolvió en 4 mL de DMF en un matraz RB de 25 mL. A esta solución, se le añadió azida de sodio (0,786 g, 12,09 mmoles) y se continuó agitando durante 1 h a 40°C. La mezcla de reacción

se enfrió a RT y a continuación se añadió agua a la misma, que se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera y las sustancias volátiles retiraron a vacío para obtener el producto bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) utilizando acetato de etilo al 2% y éter de petróleo para proporcionar (3-azidometil-8-metil-quinolin-2-il-bis-ciclopropilmetil-amina (0,4 g, rendimiento: 30%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,0 (s, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,27-3,25 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,12-1,04 (m, 2H), 0,45-0,40 (m, 4H), 0,14-0,11 (m, 4H); m/z (ES-MS): 322 (M^++1 , 10%), 225 (M^+-42 , 100%)

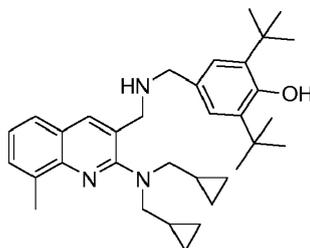
10 Etapa (iii): Síntesis de (3-aminometil-8-metil-quinolin-2-il-bis-ciclopropilmetil-amina



La (3-azidometil-8-metil-quinolin-2-il-bis-ciclopropilmetil-amina (0,35 g, 1,09 mmoles) se disolvió en 3 mL de THF en un matraz RB de 25 mL. Se añadió a esto trifenílfosfina seguido de una gota de agua y a continuación se continuó agitando durante 1 h a 40°C. La mezcla de reacción se enfrió a RT y a continuación se vertió en una solución de HCl 1N (10 mL) que se diluyó con acetato de etilo y se alcalinizó con carbonato de potasio donde el pH se ajustó a 9. Esto se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera y las sustancias volátiles se retiraron a vacío para proporcionar la amina requerida (0,4 g, rendimiento: 60%)

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,95 (s, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,45-7,44 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 2H), 3,24-3,17 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,07-1,03 (m, 2H), 0,46-0,41 (m, 4H), 0,14-0,10 (m, 4H); m/z (ES-MS): 296 (M^++1 , 80%).

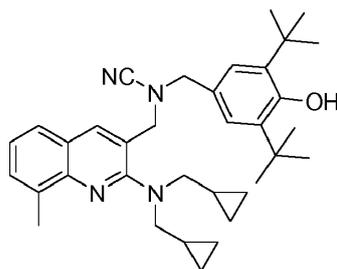
Etapa (iv): Síntesis de 4-([2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-amino)-metil)-2,6-di-*terc*-butil-fenol



La (3-aminometil-8-metil-quinolin-2-il-bis-ciclopropilmetil-amina (0,05 g, 0,17 mmoles) obtenida en la etapa (iii), 3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxi-benzaldehído (0,096 g, 0,041 mmoles) y ácido acético (0,02 g, 0,338 mmoles) se colocaron en un matraz RB de 25 mL. A esto, se le añadieron 2 mL de metanol y se agitó a RT durante 15 min. Se añadió en porciones cianoborohidruro de sodio (0,021 g, 0,39 mmoles) y se continuó agitando a RT durante otra hora. El metanol se retiró de la mezcla de reacción a vacío, se añadió agua a este producto bruto y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 , salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) eluyendo con acetato de etilo al 4% en éter de petróleo para proporcionar la amina del título (0,05 g, rendimiento: 69%);

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,09 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,58-7,57 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,08-3,06 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 1,44 (s, 18H), 0,75 (m, 2H), 0,39-0,35 (m, 4H), 0,07-0,00 (m, 4H); m/z (ES-MS): 514 (M^++1 , 100%).

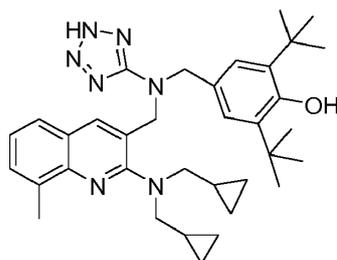
Etapa (v): Síntesis de [2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxi-bencil)-cianamida



5 A una solución de 4-((2-(bis(ciclopropilmetil)amino)-8-metilquinolin-3-ilmetil)amino)metil)-2,6-di-*terc*-butil-fenol (0,05 g, 0,097 mmoles), obtenida en la etapa (iv), en MeOH (4 mL) en atmósfera de N₂ se le añadió bicarbonato de sodio (0,016 g, 0,195 mmoles) seguido de la adición de bromuro de cianógeno (0,018 g, 0,175 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h. El disolvente se retiró a vacío para proporcionar el residuo bruto que se disolvió en agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y se concentró a vacío para proporcionar [2-(bis(ciclopropilmetil)amino)-8-metilquinolin-3-ilmetil]-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxi-bencil)-cianamida (0,035 g, rendimiento: 66,7%).

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,05 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,02 (m, 2H), 0,40 (m, 4H), 0,09 (m, 4H); *m/z* (ES-MS): 539 (M⁺+1, 100%); IR (KBr, cm⁻¹): 3377, 2211, y 1434.

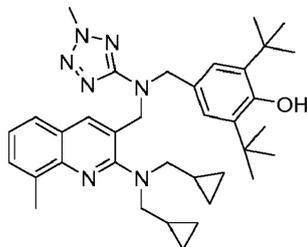
15 Etapa (vi): Síntesis de 4-[[2-(bis(ciclopropilmetil)amino)-8-metilquinolin-3-ilmetil]-(2H-tetrazol-5-il)amino]metil)-2,6-di-*terc*-butil-fenol



20 La [2-(Bis-ciclopropilmetil)amino)-8-metilquinolin-3-ilmetil]-(3,5-di-*terc*-butil-4-hidroxi-bencil)-cianamida (0,035 g, 0,065 mmoles) obtenida en la etapa (v), azida de sodio (0,021 g, 0,325 mmoles) y cloruro de amonio (0,175 g, 0,325 mmoles) se colocaron en un matraz RB en atmósfera de N₂. A esta mezcla de reacción, se le añadió DMF (2 mL) y se calentó a 100°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT y a la misma se le añadió hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a vacío para proporcionar 4-[[2-(bis(ciclopropilmetil)amino)-8-metilquinolin-3-ilmetil]-(2H-tetrazol-5-il)amino]metil)-2,6-di-*terc*-butil-fenol (0,02 g, rendimiento: 52,9%).

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,48-7,46 (s, 1H), 7,35 -7,27 (m, 3H), 7,20 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,30-3,29 (m, 4H), 2,69 (s, 3H) 1,4 (s, 18H), 1,21-1,10 (m, 2H), 0,54-0,49 (m, 4H), 0,19-0,15 (m, 4H); *m/z* (ES-MS): 582 (M⁺+1, 100%); IR (KBr, cm⁻¹) 3637, 2923, 1434.

30 Etapa (vii): Síntesis de 4-[[[2-(bis(ciclopropilmetil)amino)-8-metilquinolin-3-ilmetil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino]metil]-2,6-di-*terc*-butil-fenol



35 A una suspensión de 4-[[[2-(bis(ciclopropilmetil)amino)-8-metilquinolin-3-ilmetil]-(2H-tetrazol-5-il)amino]metil]-2,6-di-*terc*-butil-fenol (0,3 g, 0,51 mmoles) en agua (5 mL), se le añadió hidróxido de sodio (0,041 g, 1,032 mmoles) y se agitó durante 15 min a RT seguido de la adición de diclorometano (5 mL). A esta mezcla de reacción, se le añadió sulfato de dimetilo (0,12 g, 1,032 mmoles) seguido de la adición de bromuro de tetrabutilamonio (0,008 g, 0,02

mnoles). La reacción se agitó durante 1 h. La capa orgánica se separó de la capa acuosa y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y después se concentró a vacío para proporcionar el residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice de malla 100-200 utilizando acetato de etilo al 8% y éter de petróleo para proporcionar 4-[[[2-(bis-ciclopropilmetil-amino)-8-metil-quinolin-3-ilmetil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil]-2,6-di-*terc*-butil-fenol (0,03 g, rendimiento: 13%).

Pureza 94,36% (HPLC: Symmetry Shield RP8 (150x4,6) [KH₂PO₄ 0,01M: CH₃CN], 218nM, R_t 12,55 min); RMN H¹ (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,74 (s, 1H), 7,42-7,39(m, 2H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,03 (s, 2H), 5,17(s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,21 -3,19 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 1,33 (s, 18H), 1,08-1,00 (m,2H), 0,38-0,34 (m, 4H), 0,10-0,06 (m, 4H); *m/z* (ES-MS): 596 (M⁺+1, 100%); IR (neto, cm⁻¹) 3628, 3383, 1210.

Ejemplo 61

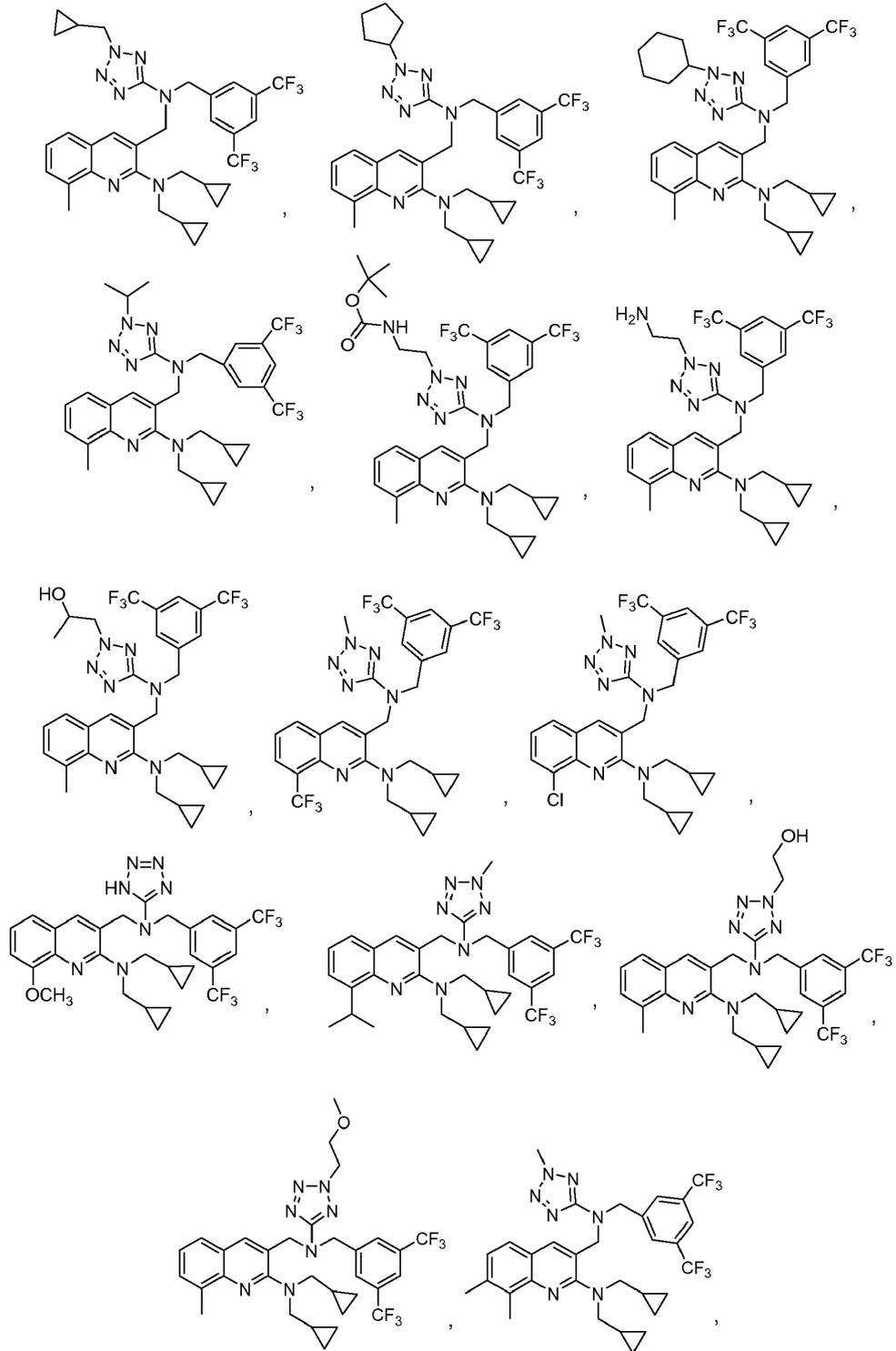
Determinación de la actividad *in vitro*

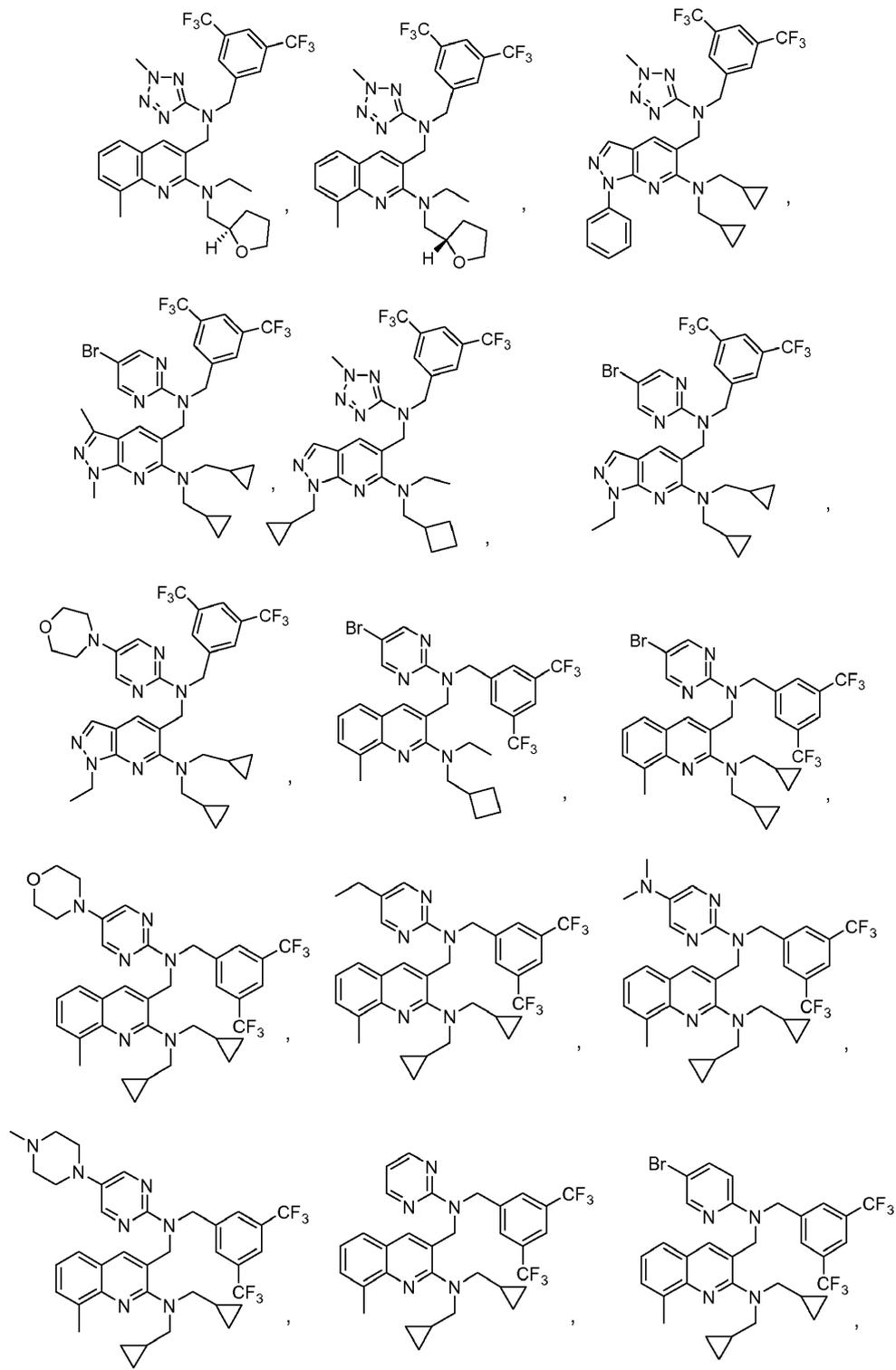
Se desarrolló un análisis basado en fluorescencia *in vitro* para identificar inhibidores de CETP a partir de las modificaciones de los protocolos descritos por Bisgaier et al., en J Lipid Res, 34(9): 1625-1634 (1993) y Epps et al, en Chem. Phys. Lipids., 77(1): 51-63 (1995). Se prepararon microemulsiones de lípidos aceptoras y donadoras de acuerdo con Bisgaier *et al.*, 1993, excepto que el tampón se preparó con 0,67 µg/ml de HDL humana (Calbiochem). Las microemulsiones donadoras contenían el análogo de éster de colesterol fluorescente BODIPY-CE (Molecular Probes), caracterizado por excitación y emisión máxima a 503 nm y 518 nm, respectivamente. La transferencia mediada por CETP de ésteres de colesterol fluorescentes a partículas aceptoras se controló durante un período de tiempo de 2 horas utilizando el conjunto de filtro de FAM (excitación 492 nm, emisión 516 nm) en un lector de placas fluorescente MX3000P (Stratagene). La enzima CETP recombinante (Cardiovascular Targets) se utilizó a 0,14 ng/µl, concentración final, para lograr la transferencia de lípidos. La inhibición de CETP por los compuestos se comparó con los controles de DMSO y se representaron como el porcentaje de la actividad de control de CETP a lo largo de 2 horas. Las curvas CI₅₀ de inhibición de CETP se generaron a partir de los perfiles de actividad. Los compuestos activos también se sometieron a ensayo para determinar para la inhibición de la CETP como antes, pero en presencia de albúmina de suero humano al 3%, fracción V (Calbiochem).

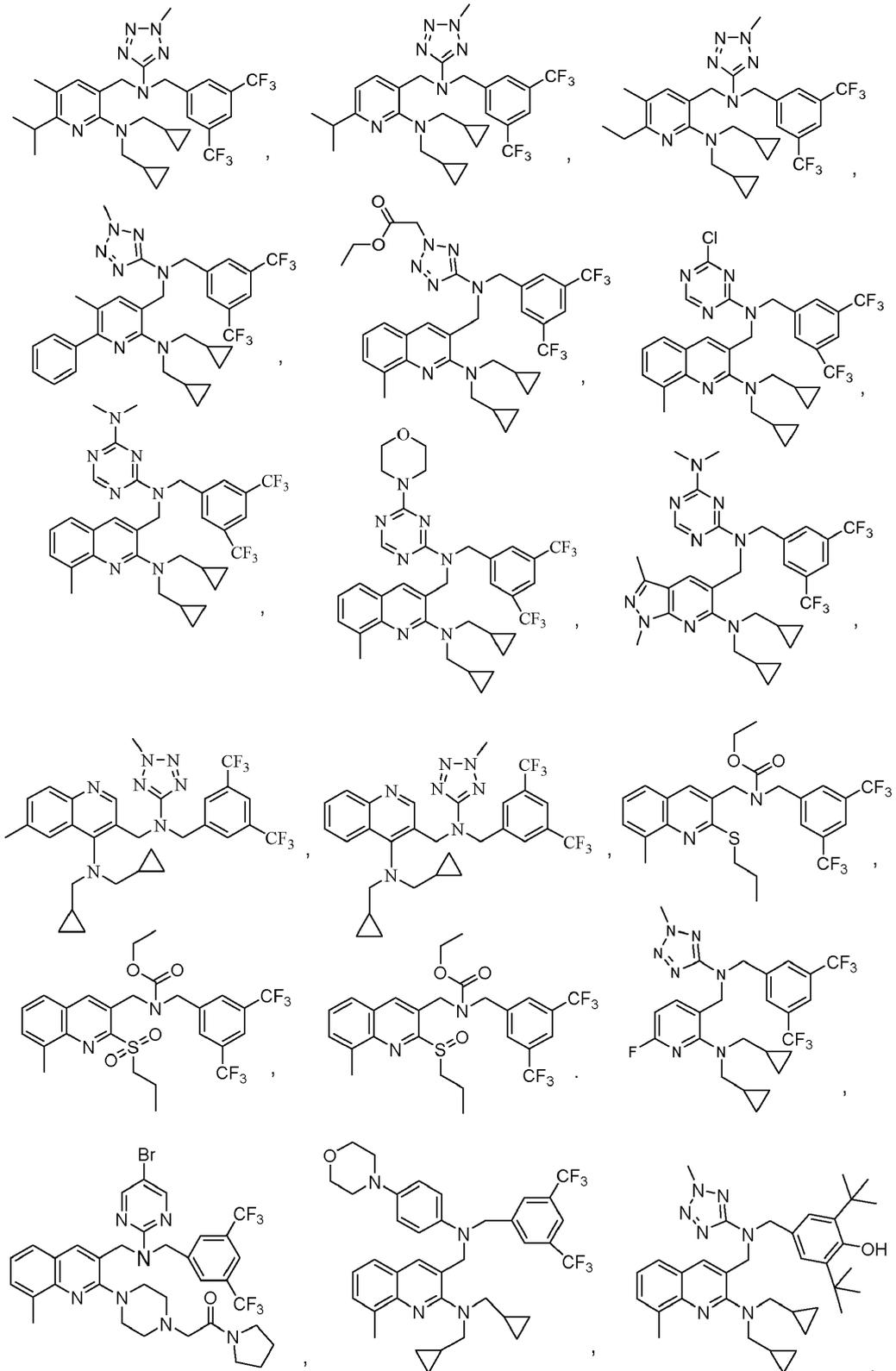
Utilizando este protocolo, se mostró que los compuestos proporcionados en los Ejemplos 2, 3, 43, 44, 45 y 49 exhibían una actividad de CETP con una CI₅₀ menor o igual a 5 mM; compuestos proporcionados en los Ejemplos 1, 4, 5, 6, 9 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 42 y 46, han demostrado actividad de la CETP con una CI₅₀ menor o igual a 1 mM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre







o una sal, un profármaco, una mezcla de diastereoisómeros, un enantiómero, un tautómero una de sus mezclas racémicas.

2. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y al menos un

compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende adicionalmente al menos una de los siguientes:

- 5
- un agente auxiliar farmacéuticamente aceptable;
 - un conservante farmacéuticamente aceptable;
 - un excipiente farmacéuticamente aceptable;
 - un diluyente farmacéuticamente aceptable;
 - 10 un solvato farmacéuticamente aceptable; o
 - cualquiera de sus combinaciones.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en la forma de un comprimido, una cápsula, un sello, un polvo, un gránulo, una solución, una suspensión, una emulsión, un bolo, una gragea, un supositorio, un pesario, un tampón, una crema, un gel, una pasta, una espuma, una pulverización, un aerosol, una microcápsula, un liposoma, un parche transdérmico, una pastilla, una pasta, o un enjuague bucal.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP).