SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-024408- -00000-0000

Fecha: 2013-02-06 16:43:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** COMPUESTO DE PIRIDINA SUSTITUIDA

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED Y UBE INDUSTRIES LTD.

DOMICILIO TOKYO, JAPON Y YAMAGUCHI, JAPON RESPECTIVAMENTE

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
cación
No. 13-024408- -00000-0000
Fecha: 2013-02-06 16:43:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/JP2011/065651	Fecha	2011/07/08
Publicación Internacional No.	WO 2012/005343 A1	Fecha	2012/01/12

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN

COMPUESTO DE PIRIDINA SUSTITUIDA

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

A61K 031/506, A61K 031/5377, A61K 031/541, A61P 003/004, A61P 003/006, A61P 009/010, A61P 043/000, C07D 401/014

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
1. DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku	No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	Tokio 103-8426	CORREO ELECTRÓNICO	clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
PAÍS DE RESIDENCIA	Japón		

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. NAKAMURA	Tsuyoshi	Japón
2. NAMIKI	Hidenori	Japón
3. TERASAKA	Naoki	Japón
4. SHIMA	Akiko	Japón
5. HAGIHARA	Masahiko	Japón

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Japón		Tokyo 140-8710	c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku,
2. Japón		Tokyo 140-8710	c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku,
3. Japón		Tokyo 140-8710	c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku,
4. Japón		Tokyo 140-8710	c/o Daiichi Sankyo Company, Limited, 1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku,
5. Japón		Yamaguchi 755-8633	c/o Ube Industries, Ltd., 1978-96, Oaza Kogushi, Ube-shi,

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ **REPRESENTANTE LEGAL** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
De Páez	Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555

DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO	cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10 **DECLARACIONES DE PRIORIDAD** ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
JAPON	JP	2010-156590	2010/07/09

11 **DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS**

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 **DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES**

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 **REDUCCIÓN DE TASAS**

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 **AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA** ☐ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15 **COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO** **No.** 13-006536 **Fecha:** 2013/01/22

16 **FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL**
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

Nombre del Firmante	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Luz Clemencia de Páez TP 23555-CSJ
C.C 35.456.344 de Usaquen	Tarjeta Profesional 23.555

SCT\SDC\ID-AF235426\WPC16732

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 271
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 41
3. ☐ Dibujos y/o figuras — N° folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☒ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes de **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED y UBE INDUSTRIES LTD.**
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión de los inventores a los solicitantes.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medianas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.

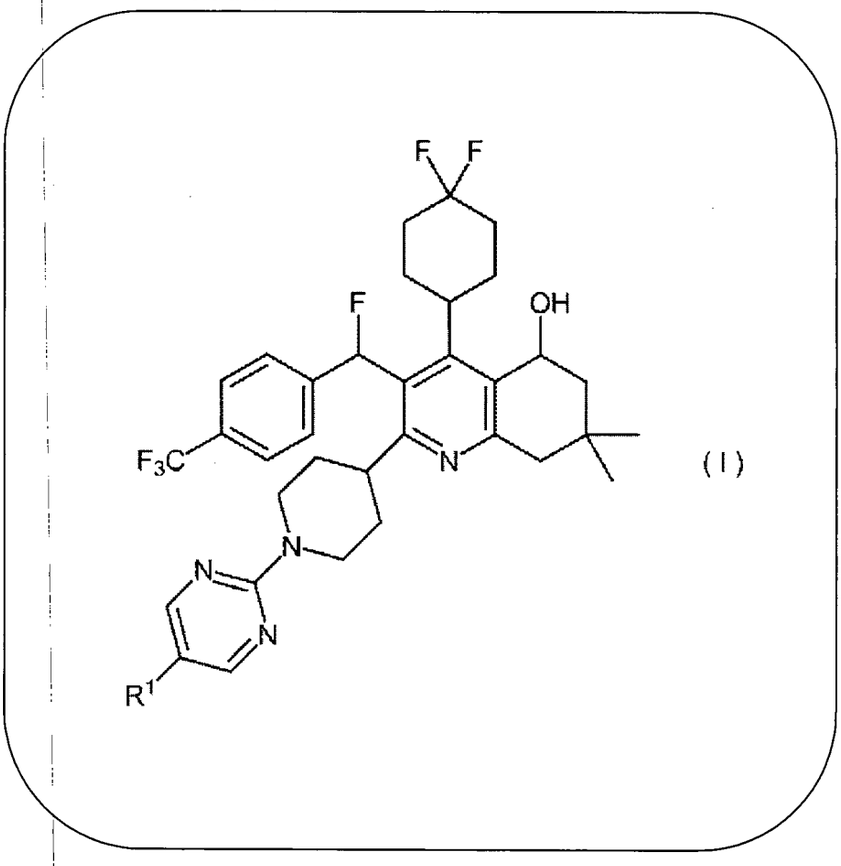
☐ Hoja de información complementaria.

☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $500.000.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

4

FIGURA CARACTERISTICA



(I)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4	(71) SOLICITANTE (S)

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
2. UBE INDUSTRIES LTD.			

5	DATOS DEL SOLICITANTE

PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
2. Japón		**Yamaguchi 755-8633**	**1978-96, Oaza Kogushi, Ube-shi**
TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD

6	(72) INVENTOR (ES)

APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD
6. IWASE	**Noriak**	**Japonés**
7. TAKATA	**Katsunori**	**Japonés**
8. KIKUCHI	**Osamu**	**Japonés**
9. TSUBOIKE	**Kazunari**	**Japonés**
10. SETOGUCHI	**Hiroyuki**	**Japonés**
11. YONEDA	**Kenji**	**Japonés**
12. SUNAMOTO	**Hidetoshi**	**Japonés**
13. ITO	**Koji**	**Japonés**

7	DATOS INVENTOR (ES)

DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6. c/o Ube Industries, Ltd., 1978-96, Oaza Kogushi, Ube-shi,	Yamaguchi 755-8633		Japón
7. c/o Ube Industries, Ltd., 1978-96, Oaza Kogushi, Ube-shi,	Yamaguchi 755-8633		Japón
8. c/o Ube Industries, Ltd., 1978-96, Oaza Kogushi, Ube-shi,	Yamaguchi 755-8633		Japón
9. c/o Ube Industries, Ltd., 1978-96, Oaza Kogushi, Ube-shi,	Yamaguchi 755-8633		Japón
10. c/o Ube Industries, Ltd., 1978-96, Oaza Kogushi, Ube-shi,	Yamaguchi 755-8633		Japón
11. c/o Ube Industries, Ltd., 1978-96, Oaza Kogushi, Ube-shi,	Yamaguchi 755-8633		Japón
12. c/o Ube Industries, Ltd., 1978-96, Oaza Kogushi, Ube-shi,	Yamaguchi 755-8633		Japón
13. c/o Ube Industries, Ltd., 1978-96, Oaza Kogushi, Ube-shi,	Yamaguchi 755-8633		Japón

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 1 月 12 日(12.01.2012)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2012/005343 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 3/06* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2011/065651

(22) 国際出願日: 2011 年 7 月 8 日(08.07.2011)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2010-156590 2010 年 7 月 9 日(09.07.2010) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 Tokyo (JP). 宇部興産株式会社 (UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒7558633 山口県宇部市大字小串１９７８番地の９６ Yamaguchi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中村 毅 (NAKAMURA, Tsuyoshi). 双木 秀紀 (NAMIKI, Hidenori). 寺坂 直生 (TERASAKA, Naoki). 島 亜紀子 (SHIMA, Akiko). 萩原 昌彦 (HAGIHARA, Masahiko). 岩瀬 徳明 (IWASE, Noriaki). 高田 克則 (TAKATA, Katsunori). 菊池 理 (KIKUCHI, Osamu). 坪池 一成 (TSUBOIKE, Kazunari). 瀬戸口 宏行 (SETOGUCHI, Hiroyuki). 米田 健治 (YONEDA, Kenji). 砂本 秀利 (SUNAMOTO, Hidetoshi). 伊藤 幸治 (ITO, Koji).

(74) 代理人: 石橋 公樹, 外 (ISHIBASHI Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目２番５８号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

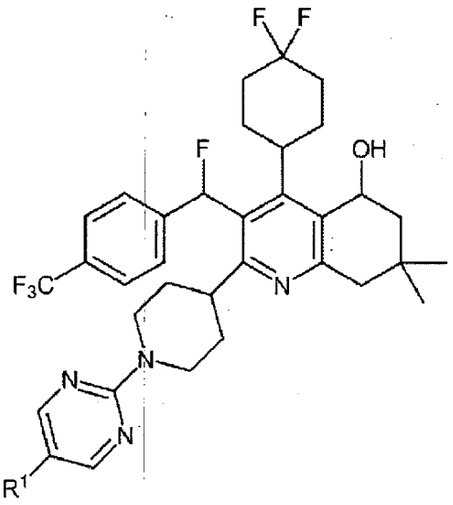
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,

[続葉有]

(54) **Title**: SUBSTITUTED PYRIDINE COMPOUND

(54) 発明の名称 : 置換ピリジン化合物



(I)

(57) **Abstract**: Disclosed is a substituted pyridine compound that has excellent CETP inhibiting activity and is useful as a pharmaceutical, or a pharmacologically acceptable salt thereof. Specifically disclosed is a compound, etc., that fulfills a general formula (I) (wherein, R^1: H, substitutable alkyl, OH, optionally substituted alkoxy, alkylsulfonyl, optionally substituted amino, carboxy, optionally substituted carbonyl, CN, halogen, optionally substituted phenyl, optionally substituted aromatic heterocyclyl, optionally substituted saturated heterocyclyl, optionally substituted saturated heterocyclyloxy, optionally substituted saturated heterocyclylcarbonyl, etc.)

(57) 要約: 本発明は、優れたＣＥＴＰ阻害活性を有し、医薬として有用な置換ピリジン化合物またはその薬理上許容される塩を提供する。本発明は、一般式（I） [式中、R^1：Ｈ、置換可アルキル、ＯＨ、置換可アルコキシ、アルキルスルホニル、置換可アミノ、カルボキシ、置換可カルボニル、ＣＮ、ハロゲノ、置換可フェニル、置換可芳香族ヘテロシクリル、置換可飽和ヘテロシクリル、置換可飽和ヘテロシクリルオキシ、置換可飽和ヘテロシクリルカルボニル等] を有する化合物等を提供する。

WO 2012/005343 A1

GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

COMPUESTO DE PIRIDINA SUSTITUIDA

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un compuesto novedoso de piridina sustituida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que tiene excelente actividad de inhibición de CETP y es útil como un medicamento (en particular, un medicamento para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, colesterolemia de HDL baja, arteriosclerosis o enfermedad cardiaca coronaria).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Se ha demostrado de los resultados de muchos estudios epidemiológicos que la concentración de lipoproteína de suero está relacionada con enfermedades como la dislipidemia y arteriosclerosis (por ejemplo, Badimon, J. Clin. Invest., 1990, Vol. 85, pp. 1234-1241). Ambas un aumento en la concentración de sangre de colesterol de lipoproteína de baja densidad (en adelante, denominada LDL) y una disminución en la concentración de sangre de la colesterol de lipoproteína de alta densidad (en adelante, denominada HDL) son factores de riesgo para enfermedad coronaria.

Colesterol en los tejidos periféricos es extraído por HDL y

esterificado en HDL para convertirse en éster colesterílico (denominado en lo sucesivo, CE). La proteína de transferencia de éster colesterílico (en adelante, denominado CETP) transfiere el CE en HDL a LDL. Por lo tanto, la inhibición de la acción de CETP aumenta la concentración del CE en HDL y disminuye la concentración de CE en LDL. Como se describió anteriormente, se consideró que una medicina que inhibe la actividad de CETP es útil como un medicamento para el tratamiento o profilaxis de enfermedades tales como la dislipidemia y arteriosclerosis (por ejemplo, N. Engl. J. Med., 2004, Vol. 350, pp. 1505-1515).

Son conocidos ciertos compuestos de piridina que tienen actividad de inhibición de CETP (por ejemplo, ver referencias de patente 1 a 8). Además, se conocen ciertos compuestos de pirimidinil piperidina que tienen actividad de inhibición de CETP (por ejemplo, ver referencias de patente 9 a 13).

Referencias de la técnica anterior

Referencias de patentes

Referencia de patente 1: Solicitud de Patente Japonesa abierta al público (JP-A) No. Hei 10-067746 (correspondientes a la Patente de E.U.A.: Patente de E.U.A. No. 6,069,148 y Patente de E.U.A. No. 6,207,671)

Referencia de patente 2: Publicación Nacional de Solicitud de Patente Japonesa No. 2001-516757 (correspondiente a la Patente de E.U.A.: Patente de E.U.A. No. 6,387,929)

Referencia de patente 3: Publicación Nacional de Solicitud de Patente Japonesa No. 2001-517655 (correspondientes a las Patentes de E.U.A.: Patente de E.U.A. No. 6,291,477, Patente de E.U.A. No. 6,562,976 y Patente de E.U.A. No. 6,897,317)

Referencia de patente 4: Publicación Nacional de Solicitud de Patente Japonesa No. 2005-508341 (solicitud de patente correspondiente de E.U.A. No. 2005/0043341)

Referencia de patente 5: Solicitud de Patente Japonesa abierta al público (JP-A) No. Hei 10-167967 (correspondiente a la Patente de E.U.A.: Patente de E.U.A. No. 5,932,587)

Referencia de patente 6: Publicación Nacional de Solicitud de Patente Japonesa No. 2008-524145 (solicitud correspondiente de E.U.A: Publicación de Solicitud de E.U.A. No. 2008/0255068)

Referencia de patente 7: Publicación Nacional de Solicitud de Patente Japonesa No. 2008-524137 (solicitud correspondiente de E.U.A: Publicación de Solicitud de E.U.A. No. 2008/0194609)

Referencia de patente 8: Publicación Internacional WO2009/109549

Referencia de patente 9: Publicación Nacional de Solicitud de Patente Japonesa No. 2009-516649 (solicitud correspondiente de E.U.A: Publicación de Solicitud de E.U.A. No. 2009/0264405)

Referencia de patente 10: Publicación Internacional WO2008/156715

Referencia de patente 11: Publicación Nacional de Solicitud de Patente Japonesa No. 2009-524579 (solicitud correspondiente de E.U.A: Publicación de Solicitud de E.U.A. No. 2009/0023729)

Referencia de patente 12: Publicación Internacional WO2008/009435 (solicitud correspondiente de E.U.A: Publicación de Solicitud de E.U.A. No. 2009/0286790)

Referencia de patente 13: Publicación Internacional WO2009/071509.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Objeto de la invención

Los inventores han investigado compuestos novedosos de piridina sustituida con el objetivo de desarrollar un excelente inhibidor de CETP y encontraron que un compuesto de piridina sustituida con una estructura específica o una sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene excelente actividad de inhibición de CETP y es útil como un medicamento (en particular, un medicamento para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, colesterolemia de HDL baja, arteriosclerosis o enfermedad cardiaca coronaria). La invención se ha logrado con base en los resultados antes mencionados.

Medios para alcanzar el objeto

La presente invención proporciona un compuesto novedoso de piridina sustituida que tiene excelente actividad de inhibición de CETP o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

una composición farmacéutica que comprende un compuesto de piridina sustituida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo, y una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de, preferentemente, dislipidemia, hipercolesterolemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL alta, hipertrigliceridemia, arteriosclerosis, enfermedad cardiaca arterioesclerótica, cardiopatía coronaria (incluyendo insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, isquemia cardiaca, trastorno cardiovascular y restenosis relacionada con angioplastia), enfermedad cerebrovascular (incluyendo infarto cerebral y apoplejía), enfermedad vascular periférica (incluyendo complicaciones vasculares diabéticas) u obesidad, más preferentemente dislipidemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL alta, arteriosclerosis, enfermedad cardiaca arterioesclerótica o cardiopatía coronaria, preferentemente además dislipidemia, colesterolemia de HDL baja, arteriosclerosis o enfermedad coronaria y aún más preferiblemente colesterolemia de HDL baja o arteriosclerosis;

uso de un compuesto de piridina sustituida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis (preferentemente tratamiento) de

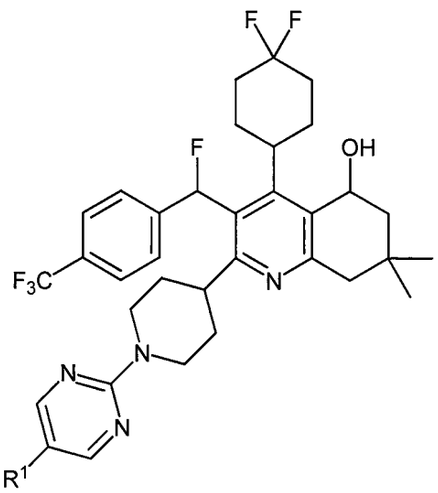
enfermedades (preferentemente las enfermedades antes descritas);

un método de tratamiento o profilaxis (tratamiento de preferencia) de las enfermedades (preferentemente las enfermedades antes mencionadas) que comprende la administración a un animal de sangre caliente (preferiblemente humano) una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de piridina sustituida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y

un método de preparación de un compuesto de piridina sustituida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o su intermedio.

En un aspecto, la presente invención proporciona lo siguiente.

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



(I)

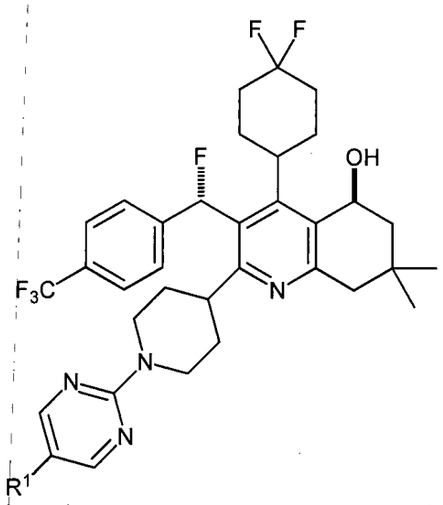
donde R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alcoxi de C_1-C_6)-(alquilo de C_1-C_6), un grupo hidroxi(alcoxi de C_1-C_6)-(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6)amino-(alquilo de C_1-C_6), un grupo hidroxi(alquilo de C_1-

C_6)amino-(alquilo de C_1-C_6), un grupo [N-(alquilo de C_1-C_6)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_6)amino]-(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino-(alquilo de C_1-C_6), un grupo [N-(alquilo de C_1-C_6)-N-(alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino]-(alquilo de C_1-C_6), un grupo carboxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo halógeno(alquilo de C_1-C_6), un grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)-(alquilo de C_1-C_6), un grupo alquenilo de C_2-C_6, un grupo alquinilo de C_2-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo cicloalquenilo de C_3-C_8, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo hidroxi(alcoxi de C_1-C_6), un grupo (alcoxi de C_1-C_6)-(alcoxi de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfonilo-(alcoxi de C_1-C_6), un grupo carboxi(alcoxi de C_1-C_6), un grupo halógeno(alcoxi de C_1-C_6), un grupo alquiltio de C_1-C_6, un grupo alquilsulfinilo de C_1-C_6, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6, un grupo amino, un grupo alquilamino de C_1-C_6, un grupo di(alquilo de C_1-C_6)amino, un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_6)amino, un grupo N-(alquilo de C_1-C_6)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo formilamino, un grupo (alquilo de C_1-C_6)carbonilamino, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi de C_1-C_6)carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo (alquilamino de C_1-C_6)carbonilo, un grupo di(alquilo de C_1-C_6)aminocarbonilo, un grupo ciano, un grupo halógeno, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido en el que el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α, un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo aromático, sustituido, de 5 o 6 miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α, un grupo heterociclilo saturado,

de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo saturado, sustituido, de 5 o 6 miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α, un grupo heterociclilo-(alquilo de C_1-C_6), saturado, de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo-(alquilo de C_1-C_6), sustituido, saturado, de 5 o 6 miembros en el que el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α, un grupo heterocicliloxi saturado, de 5 o 6 miembros, un grupo heterocicliloxi saturado, sustituido, de 5 o 6 miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α, un grupo heterociclilocarbonilo saturado, de 5 o 6 miembros o un grupo heterociclilocarbonilo saturado, sustituido, de 5 o 6 miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α, y

el grupo sustituyente α representa el grupo formado por un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo halógeno (alquilo de C_1-C_6), un grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)-(alquilo de C_1-C_6), un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo halógeno(alcoxi de C_1-C_6), un grupo alquilamino de C_1-C_6, un grupo di(alquilo de C_1-C_6)amino, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi de C_1-C_6)carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo (alquilamino de C_1-C_6)carbonilo, un grupo di(alquilo de C_1-C_6)aminocarbonilo, un grupo ciano, un grupo halógeno y un grupo oxo.

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



(I-1)

(3A) el compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alcoxi de C_1-C_6)-(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6)amino -(alquilo de C_1-C_6), un grupo [N-(alquilo de C_1-C_6)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_6) amino]-(alquilo de C_1-C_6), un grupo [N-(alquilo de C_1-C_6)-N-(alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino]-(alquilo de C_1-C_6), un grupo carboxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo halógeno(alquilo de C_1-C_6), un grupo alquenilo de C_2-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo cicloalquenilo de C_3-C_8, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo hidroxi(alcoxi de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfonilo-(alcoxi de C_1-C_6), un grupo carboxi(alcoxi de C_1-C_6), un grupo halógeno(alcoxi de C_1-C_6), un grupo alquiltio de C_1-C_6, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6, un grupo N-(alquilo de C_1-C_6)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alquilamino de C_1-C_6)carbonilo, un grupo di(alquilo de C_1-C_6)aminocarbonilo,

un grupo ciano o un grupo halógeno.

(4A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_4, un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_4), un grupo (alcoxi de C_1-C_4)-(alquilo de C_1-C_4), un grupo halógeno(alquilo de C_1-C_4), grupo alcoxi de C_1-C_4, un grupo hidroxi(alcoxi de C_1-C_6) o un grupo (alquilo de C_1-C_4)sulfonilo-(alcoxi de C_1-C_4).

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

(6A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un grupo alquilo de C_1-C_4.

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

(8A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un grupo alcoxi de C_1-C_4.

(9A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un grupo hidroxi(alcoxi de C_1-C_6).

(10A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un grupo (alquilo C_1-C_4)sulfonil-(alcoxi de C_1-C_4).

(11A) El compuesto de conformidad con (2A) o una sal farmacológicamente aceptable de mismo, donde

R^1 es un grupo fenilo sustituido en el que el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α1, un grupo heterociclilo aromático, sustituido de 5 o 6-miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α1, un grupo de 5 o 6 miembros heterociclilo, saturado, un grupo heterociclilo saturado, sustituido, de 5 o 6 miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α1, un grupo heterocicliloxi saturado, sustituido, de 5 o 6 miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α1 o un grupo heterociclilcarbonilo, saturado, de 5 o 6 miembros, y

el grupo sustituyente α1 representa el grupo formado por un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxi, un grupo carboxi y un grupo oxo.

(12A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde

R^1 es un grupo heterociclilo, saturado, de 5 o 6 miembros, que

contiene nitrógeno, un grupo heterociclilo, saturado, que contiene nitrógeno, de 5 o 6 miembros, sustituido en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α2, un grupo heterocicliloxi sustituido, de 5 o 6 miembros, que contiene nitrógeno, saturado en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α2 o un grupo heterociclilocarbonilo, de 5 o 6 miembros, que contiene nitrógeno, saturado, y

el grupo sustituyente α2 representa el grupo formado por un grupo alquilo de C_1-C_4 y un grupo hidroxi.

(13A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacológicamente aceptable, donde

R^1 es un grupo pirrolidinilo sustituido, un grupo piperazilo sustituido, un grupo pirrolidiniloxi sustituido o un grupo piperidiloxi sustituido en donde el ó los sustituyentes del grupo pirrolidinilo, grupo piperazilo, pirrolidiniloxi y un grupo piperidiloxi representan 1 a 2 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α3, o un grupo morfolinilcarbonilo, y

el grupo sustituyente α3 representa el grupo formado por un grupo metilo y un grupo hidroxi.

(14A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un grupo fenilo sustituido en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 2 grupos

independientemente seleccionados del grupo sustituyente α1.

(15A) El compuesto de acuerdo con (2A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que se selecciona del grupo que consiste en

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

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

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

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

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

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

(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-

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

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

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

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

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

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

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

(16A) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de (1A) a (15A) o una sal

farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

(17A) La composición farmacéutica de acuerdo con (16A) para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, hipercolesterolemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL alta, hipertrigliceridemia, arteriosclerosis, enfermedad cardiaca arterioesclerótica, enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica u obesidad.

(18A) La composición farmacéutica de acuerdo con (16A) para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, colesterolemia de HDL baja, arteriosclerosis o enfermedad cardiaca coronaria.

(19A) La composición farmacéutica de acuerdo con (16A) para el tratamiento o profilaxis de colesterolemia de HDL baja.

(20A) La composición farmacéutica de acuerdo con (16A) para el tratamiento o profilaxis de la arteriosclerosis.

(21A) La composición farmacéutica de acuerdo con (16A) para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad causada por una disminución en la concentración en sangre de colesterol de HDL.

(22A) La composición farmacéutica de acuerdo con (16) para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad causada por un aumento en la concentración en sangre de colesterol de LDL.

(23A) Un medicamento para inhibir la CETP que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de (1A) a (15A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

(24A) Un medicamento para aumentar la concentración de

colesterol HDL que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de (1A) a (15A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

(25A) Un medicamento para disminuir la concentración de colesterol LDL que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de (1A) a (15A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

(26A) Uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de (1A) a (15A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para preparar una composición farmacéutica.

(27A) El uso de acuerdo con (26A) para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, hipercolesterolemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL alta, hipertrigliceridemia, arteriosclerosis, enfermedad cardiaca arterioesclerótica, enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica u obesidad.

(28A) El uso de acuerdo con (26A) para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, colesterolemia de HDL baja, arteriosclerosis o enfermedad coronaria.

(29A) El uso de acuerdo con (26A) para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de colesterolemia de HDL baja.

(30A) El uso de acuerdo con (26A) para preparar una

composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de arteriosclerosis.

(31A) El compuesto de acuerdo con (1A) a (15A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en un método de tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

(32A) El compuesto de acuerdo con (31A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad es dislipidemia, hipercolesterolemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL alta, hipertrigliceridemia, arteriosclerosis, enfermedad cardiaca arterioesclerótica, enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica u obesidad.

(33A) El compuesto de acuerdo con (31A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad es dislipidemia, colesterolemia de HDL baja, arteriosclerosis o enfermedad cardiaca coronaria.

(34A) El compuesto de acuerdo con (31A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad es colesterolemia de HDL baja.

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

(36A) Un método de tratamiento o profilaxis de una enfermedad que comprende la administración a un animal de sangre caliente de una cantidad farmacológicamente eficaz del compuesto de conformidad con

cualquiera de (1A) a (15A) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(37A) El método de conformidad con (36A), en donde la enfermedad es dislipidemia, hipercolesterolemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL alta, hipertrigliceridemia, arteriosclerosis, enfermedad cardiaca arterioesclerótica, enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica u obesidad.

(38A) El método de acuerdo con (36A), en donde la enfermedad es la dislipidemia, colesterolemia de HDL baja, arteriosclerosis o enfermedad cardiaca coronaria.

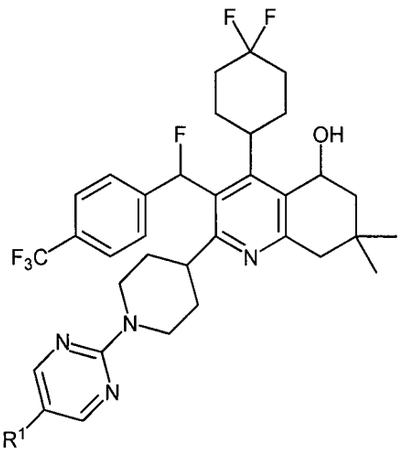
(39A) El método de acuerdo con (36A), en donde la enfermedad es colesterolemia de HDL baja.

(40A) El método de acuerdo con (36A), en donde la enfermedad es arteriosclerosis.

(41A) El método de acuerdo con (36A) a (40A), en donde el animal de sangre caliente es un ser humano.

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

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



(I)

donde R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alcoxi de C_1-C_6)-(alquilo de C_1-C_6), un grupo hidroxi(alcoxi de C_1-C_6)-(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6)amino-(alquilo de C_1-C_6), un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_6)amino-(alquilo de C_1-C_6), un grupo [N-(alquilo de C_1-C_6)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_6)amino]-(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino-(alquilo de C_1-C_6), un grupo [N-(alquilo de C_1-C_6)-N-(alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino]-(alquilo de C_1-C_6), un grupo carboxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo halógeno(alquilo de C_1-C_6), un grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)-(alquilo de C_1-C_6), un grupo alquenilo de C_2-C_6, un grupo alquinilo de C_2-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo cicloalquenilo de C_3-C_8, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo hidroxi(alcoxi de C_1-C_6), un grupo (alcoxi de C_1-C_6)-(alcoxi de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfonilo-(alcoxi de C_1-C_6), un grupo carboxi(alcoxi de C_1-C_6), un grupo halógeno(alcoxi de C_1-C_6), un grupo alquiltio de C_1-C_6, un grupo alquilsulfinilo de C_1-C_6, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6, un grupo amino, un grupo alquilamino de C_1-C_6, un

grupo di(alquilo de C_1-C_6)amino, un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_6)amino, un grupo N-(alquilo de C_1-C_6)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo formilamino, un grupo (alquilo de C_1-C_6)carbonilamino, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi de C_1-C_6)carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo (alquilamino de C_1-C_6)carbonilo, un grupo di(alquilo de C_1-C_6)aminocarbonilo, un grupo ciano, un grupo halógeno, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido en el que el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α, un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo aromático, sustituido, de 5 o 6 miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α, un grupo heterociclilo saturado de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo saturado, sustituido, de 5 o 6 miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α, un grupo heterociclilo-(alquilo de C_1-C_6) de 5 o 6 miembros, saturado, un grupo heterociclilo-(alquilo de C_1-C_6) sustituido, saturado, de 5 o 6 miembros en el que el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α, un grupo heterocicliloxi, saturado, de 5 o 6 miembros, un grupo heterocicliloxi saturado, sustituido, de 5 o 6 miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α, un grupo heterociclilcarbonilo saturado, de 5 o 6 miembros o un grupo

heterociclilocarbonilo saturado, sustituido, de 5 o 6 miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α, y

el grupo sustituyente α representa el grupo formado por un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo halógeno(alquilo de C_1-C_6), un grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)-(alquilo de C_1-C_6), un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo halógeno(alcoxi de C_1-C_6), un grupo alquilamino de C_1-C_6, un grupo di(alquilo de C_1-C_6)amino, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi de C_1-C_6)carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo (alquilamino de C_1-C_6)carbonilo, un grupo di(alquilo de C_1-C_6)aminocarbonilo, un grupo ciano, un grupo halógeno y un grupo oxo.

(2) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alcoxi de C_1-C_6)-(alquilo de C_1-C_6), un grupo [N-(alquilo de C_1-C_6)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_6)amino]-(alquilo de C_1-C_6), un grupo [N-(alquilo de C_1-C_6)-N-(alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino]-(alquilo de C_1-C_6), un grupo carboxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo halógeno(alquilo de C_1-C_6), un grupo alquenilo de C_2-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo cicloalquenilo de C_3-C_8, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo hidroxi(alcoxi de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfonilo-(alcoxi de C_1-C_6), un grupo carboxi(alcoxi de C_1-C_6), un grupo halógeno(alcoxi de C_1-C_6), un grupo

alquiltio de C_1-C_6, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6, un grupo N-(alquilo de C_1-C_6)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alquilamino de C_1-C_6)carbonilo, un grupo di(alquilo de C_1-C_6)aminocarbonilo, un grupo ciano o un grupo halógeno.

(3) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_4, un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_4), un grupo (alcoxi de C_1-C_4)-(alquilo de C_1-C_4), un grupo halógeno(alquilo de C_1-C_4), un grupo alcoxi de C_1-C_4, un grupo hidroxi(alcoxi de C_1-C_6) o un grupo (alquilo de C_1-C_4)sulfonilo-(alcoxi de C_1-C_4).

(4) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde R^1 es un grupo alquilo de C_1-C_4, un grupo halógeno(alquilo de C_1-C_4), un grupo alcoxi de C_1-C_4 o un grupo hidroxi(alcoxi de C_1-C_6).

(5) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde R^1 es un grupo alquilo de C_1-C_4.

(6) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde R^1 es un grupo halógeno(alquilo de C_1-C_4).

(7) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde R^1 es un grupo alcoxi de C_1-C_4.

(8) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, donde R^1 es un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_6).

(9) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un grupo fenilo sustituido en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α1, un grupo heterociclilo aromático, sustituido, de 5 o 6 miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionadas de forma independiente del grupo sustituyente α1, un grupo heterociclilo saturado, de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo, saturado, sustituido de 5 o 6-miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α1, un grupo heterocicliloxi saturado, sustituido, de 5 o 6 miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α1 o un grupo heterociclilocarbonilo, saturado, de 5 o 6 miembros, y

el grupo sustituyente α1 representa el grupo formado por un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxi, un grupo carboxi y un grupo oxo.

(10) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde R^1 es un grupo heterociclilo, saturado, de 5 o 6 miembros, que contiene nitrógeno, un grupo

heterociclilo, saturado, que contiene nitrógeno, de 5 o 6 miembros, sustituido en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α2 o un grupo heterocicliloxi sustituido, de 5 o 6 miembros, que contiene nitrógeno, saturado en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α2 y

el grupo sustituyente α2 representa el grupo formado por un grupo alquilo de C_1-C_4 y un grupo hidroxi.

(11) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en donde

R^1 es un grupo pirrolidinilo sustituido, un grupo piperidilo sustituido, un grupo piperazilo sustituido, un grupo tiomorfolinilo sustituido, un grupo pirrolidiniloxi sustituido o un grupo piperidiloxi sustituido en donde el ó los sustituyentes del grupo pirrolidinilo, grupo piperidilo, grupo piperazilo, grupo tiomorfolinilo, grupo pirrolidiniloxi y grupo piperidiloxi representan 1 a 2 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α3, y

el grupo sustituyente α3 representa el grupo formado por un grupo metilo y un grupo hidroxi.

(12) El compuesto de acuerdo con (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que se selecciona del grupo que consiste en,

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-

7,7-dimetil-2-{1-[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

tetrahidroquinolin-5-ol,

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

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

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

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

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

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

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

(-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-

7,7-dimetil-2-[1-(5-metiltiopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,

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

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

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

(13) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de (1) a (12) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

(14) La composición farmacéutica de acuerdo con (13) para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, hipercolesterolemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL alta, hipertrigliceridemia, arteriosclerosis, enfermedad cardiaca arterioesclerótica, enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica u obesidad.

(15) La composición farmacéutica de acuerdo con (13) para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, colesterolemia de HDL baja, arteriosclerosis o enfermedad cardiaca coronaria.

(16) La composición farmacéutica de acuerdo con (13) para el

tratamiento o profilaxis de colesterolemia de HDL baja.

(17) La composición farmacéutica de acuerdo con (13) para el tratamiento o profilaxis de la arteriosclerosis.

(18) La composición farmacéutica de acuerdo con (13) para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad causada por una disminución en la concentración en sangre de colesterol de HDL.

(19) La composición farmacéutica de acuerdo con (13) para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad causada por un aumento en la concentración en sangre de colesterol de LDL.

(20) Un medicamento para inhibir la CETP que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (12) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

(21) Un medicamento para aumentar la concentración de colesterol de HDL que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (12) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

(22) Un medicamento para disminuir la concentración de colesterol de LDL que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de (1) a (12) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

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

El "alquilo de C_1-C_6" representa alquilo recto o ramificado que

tiene de 1 a 6 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 2-etil-1-butilo, 2,2-dimetil-1-butilo o 2,3-dimetil-1-butilo. El alquilo de C_1-C_6 en R^1 es preferentemente alquilo de C_2-C_5 y más preferentemente 2-propilo, 1-pentilo o 2-metil-1-propilo. El alquilo de C_1-C_6 en el grupo sustituyente α es preferentemente alquilo de C_1-C_4, más preferentemente alquilo de C_1-C_2 y más preferentemente metilo.

El "hidroxi(alquilo de C_1-C_6)" representa el alquilo de C_1-C_6 descrito anteriormente sustituido con 1 a 4 grupos hidroxi y puede ser, por ejemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo, dihidroxipropilo, dihidroxibutilo, dihidroxipentilo, dihidroxihexilo, trihidroxibutilo, trihidroxipentilo, trihidroxihexilo, tetrahidroxipentilo o tetrahidroxihexilo, preferiblemente hidroxi(alquilo de C_1-C_4), más preferiblemente hidroxi(alquilo de C_1-C_2) y más preferentemente hidroximetilo.

El "(alcoxi de C_1-C_6)-(alquilo de C_1-C_6)" representa el alquilo de C_1-C_6 antes descrito sustituido con un alcoxi de C_1-C_6 descrito a continuación y puede ser, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, propoximetilo, butoximetilo, pentiloximetilo, hexiloximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, metoxipentilo o metoxihexilo, preferiblemente (alcoxi de C_1-C_4)-(alquilo de C_1-C_4), más preferiblemente (alcoxi de C_1-C_4)-(alquilo de C_1-C_2) y más preferiblemente metoximetilo, etoximetilo, 2-propoximetilo o (2-metil-1-propoxi)metilo.

El "hidroxi(alcoxi de C_1-C_6)-(alquilo de C_1-C_6)" representa el alquilo de C_1-C_6 descrito anteriormente sustituido con un hidroxi(alcoxi de C_1-C_6) descrito a continuación y puede ser, por ejemplo, hidroximetoximetilo, hidroxietoximetilo, hidroxipropoximetilo, hidroxibutoximetilo, hidroxipentiloximetilo, hidroxihexiloximetilo, hidroxietoxietilo, hidroxietoxipropilo, hidroxietoxibutilo, hidroxietoxipentilo o hidroxietoxihexilo, preferiblemente hidroxi(alcoxi de C_1-C_4)-(alquilo de C_1-C_4) y más preferentemente hidroxi(alcoxi de C_1-C_2)-(alquilo de C_1-C_2).

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

El "hidroxi(alquilo de C_1-C_6)amino-(alquilo de C_1-C_6)" representa el alquilo de C_1-C_6 antes descrito sustituido con un hidroxi(alquilo de C_1-C_6)amino descrito a continuación y puede ser, por ejemplo, hidroximetilaminometilo, hidroxietilaminometilo, hidroxipropilaminometilo, hidroxibutilaminometilo, hidroxipentilaminometilo, hidroxihexilaminometilo, hidroxietilaminoetilo, hidroxietilaminopropilo, hidroxietilaminobutilo, hidroxietilaminopentilo o hidroxietilaminohexilo, preferiblemente hidroxi(alquilo

de C_1-C_4)amino-(alquilo de C_1-C_4) y más preferentemente hidroxi(alquilo de C_1-C_2)amino-(alquilo de C_1-C_2).

El "[N-(alquilo de C_1-C_6)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_6)amino]-(alquilo de C_1-C_6)" representa el alquilo de C_1-C_6 sustituido con un N-(alquilo de C_1-C_6)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_4)amino descrito abajo y puede ser, por ejemplo, (N-metil-N-hidroximetilamino)metilo, (N-metil-N-hidroxietilamino)metilo, (N-metil-N-hidroxipropilamino)metilo, (N-metil-N-hidroxibutilamino)metilo, (N-metil-N-hidroxipentilamino)metilo, (N-metil-N-hidroxihexilamino)metilo, (N-metil-N-hidroxietilamino)etilo, (N-metil-N-hidroxietilamino)propilo, (N-metil-N-hidroxietilamino)butilo, (N-metil-N-hidroxietilamino)pentilo o (N-metil-N-hidroxietilamino)hexilo, preferiblemente [N-(alquilo de C_1-C_4)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_4)amino]-(alquilo de C_1-C_4), más preferentemente [N-(alquilo de C_1-C_2)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_2)amino]-(alquilo de C_1-C_2) y más preferentemente (N-metil-N-hidroxietilamino)metilo.

El "(alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino-(alquilo de C_1-C_6)" representa un grupo en donde el alquilo de C_1-C_6 descrito antes es sustituido por un amino y el amino además se sustituye con un alquilsulfonilo de C_1-C_6 descrito a continuación y puede ser, por ejemplo, metanosulfonilaminometilo, etanosulfonilaminometilo, propanosulfonilaminometilo, butanosulfonilaminometilo, pentanosulfonilaminometilo, hexanosulfonilaminometilo, metanosulfonilaminoetilo, metanosulfonilaminopropilo, metanosulfonilaminobutilo, metanosulfonilaminopentilo o metanosulfonilaminohexilo, preferiblemente

(alquilo de C_1-C_4)sulfonilamino-(alquilo de C_1-C_4) y más preferentemente (alquilo de C_1-C_2)sulfonilamino-(alquilo de C_1-C_2).

El "[N-(alquilo de C_1-C_6)-N-(alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino]-(alquilo de C_1-C_6)" representa un grupo en donde el átomo de nitrógeno del (alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino-(alquilo de C_1-C_6) antes descrito se sustituye por un alquilo de C_1-C_6 descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, (N-metil-N-metanosulfonilamino)metilo, (N-metil-N-etanosulfonilamino)metilo, (N-metil-N-propanosulfonilamino)metilo, (N-metil-N-butanosulfonilamino)metilo, (N-metil-N-pentanosulfonilamino)metilo, (N-metil-N-hexanosulfonilamino)metilo, (N-metil-N-metanosulfonilamino)etilo, (N-metil-N-metanosulfonilamino)propilo, (N-metil-N-metanosulfonilamino)butilo, (N-metil-N-metanosulfonilamino)pentilo o (N-metil-N-metanosulfonilamino)hexilo, preferentemente [N-(alquilo de C_1-C_4)-N-(alquilo de C_1-C_4)sulfonilamino]-(alquilo de C_1-C_4), más preferiblemente [N-(alquilo de C_1-C_2)-N-(alquilo de C_1-C_3)sulfonilamino]-(alquilo de C_1-C_2) y más preferentemente (N-metil-N-metanosulfonilamino)metilo o [N-metil-N-(2-propil)sulfonilamino]metilo.

El "carboxi(alquilo de C_1-C_6)" representa el alquilo de C_1-C_6 antes descrito que se sustituye con 1 o 2 grupos carboxi y puede ser, por ejemplo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, carboxibutilo, carboxipentilo, carboxihexilo, dicarboxipropilo, dicarboxibutilo, dicarboxipentilo o dicarboxihexilo, preferiblemente carboxi(alquilo de C_1-C_4), más preferiblemente carboxi(alquilo de C_3-C_4) y más preferiblemente 4-carboxi-1-butilo.

El "halógeno(alquilo de C_1-C_6)" representa el alquilo de C_1-C_6 antes descrito que se sustituye con 1 a 7 grupos halógeno descrito a continuación que se seleccionan de forma independiente y puede ser, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, trifluorometilo, triclormetilo, fluoroetilo, cloroetilo, bromoetilo, yodoetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, tricloroetilo, pentafluoroetilo, fluoropropilo, cloropropilo, fluorobutilo, trifluorobutilo, fluoropentilo o fluorohexilo. El halógeno(alquilo de C_1-C_6) en R^1 es preferentemente halógeno(alquilo de C_1-C_6) en donde el halógeno es 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de flúor y cloro, más preferentemente halógeno(alquilo de C_2-C_4) en donde el halógeno es de 1 a 5 grupos fluoro, y más preferiblemente 4,4,4-trifluoro-1-butilo. El halógeno(alquilo de C_1-C_6) en el grupo sustituyente α es preferentemente halógeno(alquilo de C_1-C_4) en donde el halógeno es 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de fluoro y cloro y más preferentemente halógeno(alquilo de C_1-C_2) en el que el halógeno es 1 a 5 grupos fluoro.

El "(cicloalquilo de C_3-C_8)-(alquilo de C_1-C_6)" representa el alquilo de C_1-C_6 descrito anteriormente que se sustituye con un cicloalquilo de C_3-C_8 descrito a continuación y puede ser, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclooctilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilpropilo, ciclopropilbutilo, ciclopropilpentilo o ciclopropilhexilo, preferiblemente (cicloalquilo de de C_3-C_6)-(alquilo de C_1-C_4) y más preferentemente (cicloalquilo de C_3-C_4)-(alquilo de

C_1-C_2).

El "alquenilo de C_2-C_6" representa alquenilo recto o ramificado que tiene 2 a 6 átomos de carbono y tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y puede ser, por ejemplo, vinilo, propenilo (por ejemplo, alilo), butenilo, pentenilo o hexenilo, preferentemente alquenilo de C_2-C_5, más preferiblemente alquenilo de C_3-C_5 y más preferentemente 3-metil-but-1-en-1-ilo.

El "alquinilo de C_2-C_6" representa alquinilo recto o ramificado que tiene 2 a 6 átomos de carbono y tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono y puede ser, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo, y preferiblemente alquinilo de C_3-C_5.

El "cicloalquilo de C_3-C_8" representa alquilo cíclico que tiene 3 a 8 átomos de carbono y puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, preferiblemente cicloalquilo de C_3-C_6, más preferiblemente cicloalquilo de C_3-C_4 y más preferentemente ciclopropilo.

El "cicloalquenilo de C_3-C_8" representa alquenilo cíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono y tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y puede ser, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo o ciclooctenilo, preferiblemente cicloalquenilo de C_4-C_6 y más preferentemente 1-ciclohexenilo.

El "alcoxi de C_1-C_6" representa hidroxi sustituido con uno alquilo de C_1-C_6 descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, metoxi, etoxi,

propoxi, butoxi, pentiloxi o hexiloxi. El alcoxi de C_1-C_6 en R^1 es preferentemente metoxi, etoxi, 2-propoxi, 2-metil-1-propoxi o 3-metil-1-butoxi. El alcoxi de C_1-C_6 en el grupo sustituyente α es preferentemente alcoxi de C_1-C_4 y más preferentemente alcoxi de C_1-C_2.

El "hidroxi(alcoxi de C_1-C_6)" representa el alcoxi de C_1-C_6 descrito antes que es sustituido con 1 a 4 grupos hidroxi y puede ser, por ejemplo, hidroximetoxi, hidroxietoxi, hidroxipropoxi, hidroxibutoxi, hidroxipentiloxi, hidroxihexiloxi, dihidroxipropoxi, dihidroxibutoxi, dihidroxipentiloxi, dihidroxihexiloxi, trihidroxibutoxi, trihidroxipentiloxi, trihidroxihexiloxi, tetrahidroxipentiloxi o tetrahidroxihexiloxi, preferiblemente hidroxi(alcoxi de C_2-C_6) y más preferentemente 2-hidroxietoxi, 3-hidroxi-1-propoxi, (2R)-2-hidroxi-1-propoxi, (2S)-2-hidroxi-1-propoxi, (2R)-2,3-dihidroxi-1-propoxi, (2S)-2,3-dihidroxi-1-propoxi, 2-hidroxi-2-metil-1-propoxi, 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-1-propoxi, 3-hidroxi-3-metil-1-butoxi o 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metil-1-propoxi.

El "(alcoxi de C_1-C_6)-(alcoxi de C_1-C_6)" representa el alcoxi de C_1-C_6 descrito anteriormente que se sustituye con un alcoxi de C_1-C_6 descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, metoximetoxi, etoximetoxi, propoximetoxi, butoximetoxi, pentiloximetoxi, hexiloximetoxi, metoxietoxi, metoxipropoxi, metoxibutoxi, metoxipentiloxi o metoxihexiloxi y preferentemente (alcoxi de C_1-C_4)-(alcoxi de C_1-C_4).

El "(alquilo de C_1-C_6)sulfonilo-(alcoxi de C_1-C_6)" representa el alcoxi de C_1-C_6 descrito antes que se sustituye con una alquilsulfonilo de C_1-

C_6 se describe a continuación y puede ser, por ejemplo, metanosulfonilmetoxi, etanosulfonilmetoxi, propanosulfonilmetoxi, butanosulfonilmetoxi, pentanosulfonilmetoxi, hexanosulfonilmetoxi, metanosulfoniletoxi, metanosulfonilpropoxi, metanosulfonilbutoxi, metanosulfonilpentiloxi o metanosulfonilhexiloxi, preferiblemente (alquilo de C_1-C_4)sulfonil-(alcoxi de C_1-C_4), más preferiblemente (alquilo de C_1-C_2)sulfonil-(alcoxi de C_1-C_3) y más preferentemente 3-metansulfonilo-1-propoxi.

El "carboxi(alcoxi de C_1-C_6)" representa el alcoxi de C_1-C_6 descrito antes que se sustituye con 1 o 2 grupos carboxi y puede ser, por ejemplo, carboximetoxi, carboxietoxi, carboxipropoxi, carboxibutoxi, carboxipentiloxi, carboxihexiloxi, dicarboxipropoxi, dicarboxibutoxi, dicarboxipentiloxi o dicarboxihexiloxi, preferiblemente carboxi(alcoxi de C_2-C_5), más preferiblemente carboxi(alcoxi de C_3-C_4) y más preferiblemente 4-carboxi-1-butoxi.

El "halógeno(alcoxi de C_1-C_6)" representa el alcoxi de C_1-C_6 antes descrito que se sustituye con 1 a 7 grupos halógeno descritos a continuación que se seleccionaron de forma independiente y pueden ser, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, diclorometoxi, dibromometoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, fluoroetoxi, cloroetoxi, bromoetoxi, yodoetoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi, tricloroetoxi, pentafluoroetoxi, fluoropropoxi, cloropropoxi, fluorobutoxi, fluoropentiloxi o fluorohexiloxi. El halógeno(alcoxi de C_1-C_6) en R^1 es preferentemente halógeno(alcoxi de C_1-C_4) en donde el halógeno es de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de fluoro y

cloro, más preferentemente halógeno(alcoxi de C_1-C_3) en donde el halógeno es de 1 a 5 grupos fluoro y más preferiblemente difluorometoxi o 3,3,3-trifluoro-1-propoxi. El halógeno(alcoxi de C_1-C_6) en el grupo sustituyente α es preferentemente halógeno(alcoxi de C_1-C_4) en donde el halógeno es de 1 a 5 grupos seleccionados del grupo que consiste de fluoro y cloro y más preferentemente halógeno (alcoxi de C_1-C_2) en donde el halógeno es 1 a 5 grupos fluoro.

El "alquiltio de C_1-C_6" representa mercapto (-SH) que se sustituye por un alquilo de C_1-C_6 descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, pentiltio o hexiltio, preferiblemente alquiltio de C_1-C_4, más preferiblemente alquiltio de C_1-C_2 y más preferentemente metiltio.

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

El "alquilsulfonilo de C_1-C_6" representa sulfonilo(-SO_2-) que se sustituye con un alquilo de C_1-C_6 descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, metanosulfonilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo, butanosulfonilo, pentanosulfonilo o hexanosulfonilo, preferiblemente alquilsulfonilo de C_1-C_4, más preferiblemente alquilsulfonilo de C_1-C_2 y más preferentemente metanosulfonilo.

El "alquilamino de C_1-C_6" representa amino que es sustituido por uno alquilo de C_1-C_6 descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino o hexilamino, preferiblemente alquilamino de C_1-C_4 y más preferentemente alquilamino de C_1-C_2.

El "di(alquilo de C_1-C_6)amino" representa amino que se sustituye con dos grupos alquilo de C_1-C_6 descritos antes que se seleccionaron de forma independiente y pueden ser, por ejemplo, dimetilamino, etilmetilamino, metilpropilamino, butilmetilamino, metilpentilamino, hexilmetilamino, dietilamino, etilpropilamino, butiletilamino, dipropilamino, butilpropilamino, dibutilamino, dipentilamino o dihexilamino, preferiblemente di(alquilo de C_1-C_6)amino y más preferentemente di(alquilo de C_1-C_2)amino.

El "hidroxi(alquilo de C_1-C_6)amino" representa amino que se sustituye con un hidroxi(alquilo de C_1-C_6) descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, hidroximetilamino, hidroxietilamino, hidroxipropilamino, hidroxibutilamino, hidroxipentilamino, hidroxihexilamino, dihidroxipropilamino, dihidroxibutilamino, dihidroxipentilamino, dihidroxihexilamino, trihidroxibutilamino, trihidroxipentilamino, trihidroxihexilamino, tetrahidroxipentilamino o tetrahidroxihexilamino y preferiblemente hidroxi(alquilo de C_1-C_4)amino.

El "N-(alquilo de C_1-C_6)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_6)amino" representa amino que es sustituido por un hidroxi(alquilo de C_1-C_6) descrito anteriormente y un alquilo de C_1-C_6 descrito anteriormente y puede ser, por

ejemplo, N-metil-N-hidroximetilamino, N-metil-N-hidroxietilamino, N-metil-N-hidroxipropilamino, N-metil-N-hidroxibutilamino, N-metil-N-hidroxipentilamino, N-metil-N-hidroxihexilamino, N-etil-N-hidroxietilamino, N-propil-N-hidroxietilamino, N-butil-N-hidroxietilamino, N-pentil-N-hidroxietilamino o N-hexil-N-hidroxietilamino, preferiblemente N-(alquilo de C_1-C_4)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_4)amino, más preferiblemente N-(alquilo de C_1-C_2)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_2)amino y más preferentemente N-metil-N-hidroxietilamino.

El "carbonilamino (alquilo de C_1-C_6)" representa un grupo en donde se sustituye el átomo de carbono de carbonilamino (-CONH-) con un alquilo de C_1-C_6 descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, metilcarbonilamino (acetilamino), etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, butilcarbonilamino, pentilcarbonilamino o hexilcarbonilamino, preferiblemente (alquilo de C_1-C_4)carbonilamino y más preferentemente (alquilo de C_1-C_2)carbonilamino.

El "(alcoxi de C_1-C_6)carbonilo" representa carbonilo (-CO-) que se sustituye con un alcoxi de C_1-C_6 descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo o hexiloxicarbonilo, preferiblemente (alcoxi de C_1-C_4)carbonilo y más preferentemente (alcoxi de C_1-C_2)carbonilo El (alcoxi de C_1-C_6)carbonilo en el grupo sustituyente α es preferentemente (alcoxi de C_1-C_4)carbonilo, más preferentemente (alcoxi de C_1-C_2)carbonilo y más preferentemente etoxicarbonilo.

El "(alquilamino de C_1-C_6)carbonilo" representa el carbonilo (-

CO-) que se sustituye con un alquilamino de C_1-C_6 descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, butilaminocarbonilo, pentilaminocarbonilo o hexilaminocarbonilo, preferentemente (alquilamino de C_1-C_4)carbonilo, más preferentemente (alquilamino de C_1-C_2)carbonilo y más preferentemente metilaminocarbonilo.

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

El "halógeno" puede ser fluoro, cloro, bromo o yodo y preferiblemente fluoro, cloro o bromo.

El "heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros" representa un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 4 átomos seleccionados del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y puede ser, por ejemplo, pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo,

oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, preferiblemente heterociclilo aromático, que contiene nitrógeno, de 5 o 6 miembros, más preferiblemente heterociclilo aromático, que contiene nitrógeno, de 5 miembros, y más preferentemente oxadiazolilo.

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

El "heterociclilo-(alquilo de C_1-C_6), saturado de 5 o 6 miembros" representa el alquilo de C_1-C_6 descrito anteriormente que se sustituye con un heterociclilo saturado, de 5 o 6-miembros descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, pirrolidinilmetilo, piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, morfolinilmetilo o tiomorfolinilmetilo, preferiblemente heterociclilo-(alquilo de C_1-C_4), que contiene nitrógeno, saturado, de 5 o 6 miembros y más preferentemente heterociclilo-(alquilo de C_1-C_2), que contiene nitrógeno,

saturado, de 5 o 6 miembros.

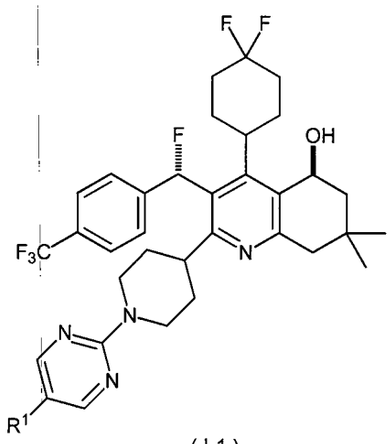
El "heterocicliloxi saturado de 5 o 6-miembros" representa hidroxi que se sustituye con un heterociclilo saturado, de 5 o 6 miembros descrito anteriormente y puede ser, por ejemplo, pirrolidiniloxi, piperidiniloxi, piperaziniloxi, morfoliniloxi o tiomorfoliniloxi, preferiblemente heterocicliloxi saturado, que contiene nitrógeno, de 5 o 6-miembros y más preferentemente pirrolidiniloxi o piperidiniloxi. En el heterocicliloxi saturado, de 5 o 6 miembros, el heteroátomo de la porción heterociclilo no se une directamente el átomo de oxígeno de la porción oxi.

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

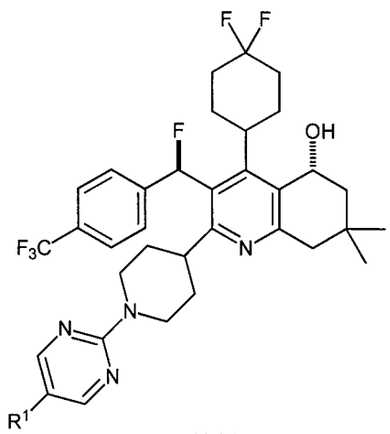
En caso de que el compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención tiene uno o más de un centro asimétrico, doble enlace carbono-carbono, quiralidad axial y similares, pueden existir isómeros ópticos

(incluyendo enantiómeros y diastereómeros), isómeros geométricos, tautómeros e isómeros de rotación, y estos isómeros y sus mezclas son descritas por una fórmula única como fórmula general (I). La presente invención abarca cada uno de estos isómeros y sus mezclas en cualquier relación (incluyendo racematos).

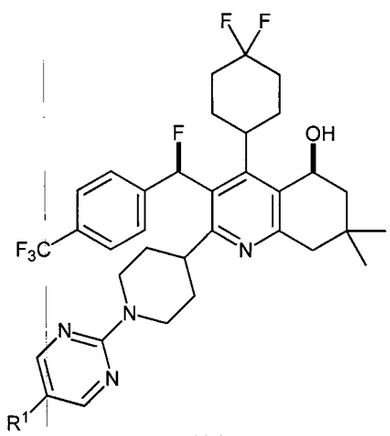
El compuesto representado por la fórmula general (I) en la presente invención abarca un compuesto representado por la fórmula general (I-1), (I-2), (I-3) o (I-4) o sus mezclas (incluyendo los racematos y las mezclas diastereoméricas) y es preferiblemente un compuesto representado por la formula general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



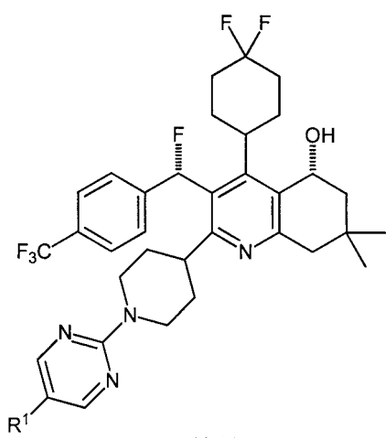
(I-1)



(I-2)



(I-3)



(I-4)

El compuesto representado por la fórmula general (I-1) puede contener una cierta cantidad de un compuesto representado por la fórmula general (I-2), (I-3) o (I-4). El "compuesto representado por la fórmula general (I-1)" en la presente invención abarca "un compuesto representado por la fórmula general (I-1) que contiene una cierta cantidad de un compuesto representado por la fórmula general (I-2), (I-3) o (I-4)" y preferentemente abarca "un compuesto representado por la fórmula general (I-1) que contiene una cierta cantidad de un compuesto representado por la fórmula general (I-

2)", "un compuesto representado por la fórmula general (I-1) que contiene una cierta cantidad de un compuesto representado por la fórmula general (I-3)" y "un compuesto representado por la fórmula general (I-1) que contiene una cierta cantidad de un compuesto representado por general fórmula (I-4)". En cada caso, el porcentaje de contenido del compuesto representado por la fórmula general (I-2), (I-3) o (I-4) en el compuesto representado por la fórmula general (I-1) puede ser por ejemplo, 5% o menos, preferiblemente 3% o menos, más preferiblemente 1% o menos, preferiblemente además 0.5% o menos, más preferentemente 0.3% o menos, especialmente preferentemente 0.1% o menos y más preferentemente 0.05% o menos. El contenido en porcentaje descrito antes del compuesto representado por las fórmulas generales (I-2), (I-3) o (I-4) puede ser calculado, por ejemplo, mediante la relación de área pico en cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o la relación en peso y preferentemente la relación de área pico en HPLC.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede formar una sal de adición de ácido y la sal de adición de ácido del mismo puede ser, por ejemplo, una sal de ácido clorhídrico, una sal de ácido bromhídrico, una sal de ácido sulfúrico, una sal de ácido nítrico, una sal de ácido fosfórico, una sal de ácido acético, una sal de ácido oxálico, una sal de ácido malónico, una sal de ácido fumárico, una sal de ácido maleico, una sal de ácido ftálico, una sal de ácido trifluoroacético, una sal de ácido metanosulfónico, una sal de ácido bencenosulfónico, una sal de ácido p-toluensulfónico, una sal de ácido 2,4-dimetil bencenosulfónico, una

sal del ácido 2,4,6-trimetil bencenosulfónico, una sal de ácido 4-etil bencenosulfónico o una sal de ácido naftalenosulfónico. La sal de adición de ácido del mismo se incluye en la sal farmacológicamente aceptable de la presente invención. El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede formar una sal de adición de ácido con un ácido en cualquier relación y cada uno de ellos (por ejemplo, un monoclorhidrato, un diclorhidrato o lo similar) o una mezcla de los mismos se incluye en la presente invención.

En el caso donde el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención tiene un grupo ácido, puede formar una sal de adición de base y la sal de adición de base del mismo, puede ser, por ejemplo, una sal metálica, una sal inorgánica de amina, una sal de amina orgánica o una sal de ácido amino. La sal puede ser, por ejemplo, una sal de metal alcalino como una sal de sodio, una sal de potasio y una sal de litio; una sal de metal alcalinotérreo como una sal de calcio y una sal de magnesio; una sal de aluminio; una sal de hierro; una sal de zinc; una sal de cobre; una sal de níquel; o una sal de cobalto. La sal de amina inorgánica puede ser, por ejemplo, una sal de amonio. La sal de amina orgánica puede ser, por ejemplo, una sal de morfolina, una sal de glucosamina, una de sal etilendiamina, una sal de guanidina, una sal de dietilamina, una sal de trietilamina, una sal de diciclohexilamina, una sal de dietanolamina, una sal de piperazina o una sal de tetrametilamonio. La sal de aminoácido puede ser, por ejemplo, una sal de glicina, una sal de lisina, una sal de arginina, una sal de ornitina, una sal de

ácido glutámico o una sal de ácido aspártico. La sal de adición de base se incluye en la sal farmacológicamente aceptable de la presente invención.

La sal de adición de ácido o la sal de adición de base del compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede ser preparada en el método descrito a continuación, por ejemplo:

(i) disolver el compuesto representado por la fórmula general (I) de la invención en un solvente (por ejemplo, diclorometano, acetona, acetato de etilo o lo similar);

(ii) añadir un ácido o base a la solución de reacción y agitar la mezcla de reacción;

(iii) realizar el calentamiento y enfriamiento de la mezcla de reacción, la destilación del solvente, la adición de un solvente pobre o adición de un cristal de semilla de un compuesto de sal deseado según sea necesario; y

(iv) obtener el sólido precipitado por filtración.

En el caso donde el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención tiene un grupo que puede formar un grupo éster como un grupo hidroxi o un grupo carboxi, el compuesto se puede convertir en un éster farmacológicamente aceptable y este éster farmacológicamente aceptable se incluye en la presente invención. El éster farmacológicamente aceptable del compuesto representado por la fórmula general (I) puede ser un profármaco del compuesto representado por la fórmula general (I) y se descompone en un proceso metabólico (por ejemplo,

hidrólisis) cuando se administra a un cuerpo vivo de un animal de sangre caliente para producir el compuesto representado por la fórmula general (I).

El grupo que puede formar un grupo éster con un grupo hidroxi puede ser, por ejemplo, acilo alifático [por ejemplo, el (alquilo de C_1-C_{20})carbonilo], acilo aromático o alcoxicarbonilo [por ejemplo, el (alcoxi de C_1-C_6)carbonilo]. El grupo que puede formar un grupo éster con un grupo carboxi puede ser, por ejemplo, alquilo alifático [por ejemplo, un alquilo de C_1-C_6], alquilcarboniloxialquilo [por ejemplo, (alquilo de C_1-C_6)carboniloxi-(alquilo de C_1-C_6)], cicloalquilcarboniloxialquilo [por ejemplo, (cicloalquilo de C_3-C_8)carboniloxi-(alquilo de C_1-C_6)], alcoxicarboniloxialquilo[por ejemplo, (alcoxi de C_1-C_6)carboniloxi-(alquilo de C_1-C_6)] o cicloalquiloxicarboniloxialquilo [por ejemplo, (cicloalquilo de C_3-C_8)oxicarboniloxi-(alquilo de C_1-C_6)].

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

El compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable de la presente invención puede formar un compuesto isotópico en donde se sustituyen uno o más átomos que constituyen el compuesto con un átomo isotópico en relación no natural. El átomo de isótopo puede ser radiactivo o no radiactivo, por ejemplo, deuterio (^{2}H; D), tritio (^{3}H; T), carbono-14 (^{14}C), yodo-125 (^{125}I) y similares. El compuesto de isótopo radiactivo o no radiactivo puede utilizarse como un

medicamento para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, un reactivo para la investigación (por ejemplo, un reactivo para el ensayo), un medicamento diagnóstico (por ejemplo, un medicamento diagnóstico de imagen) y similares. La presente invención abarca un compuesto de isótopo radiactivo o no radiactivo.

La "dislipidemia" en la presente invención abarca hiperlipidemia. La "arteriosclerosis" abarca (i) arteriosclerosis debido a diversos factores como fumar y la genética (incluyendo múltiples factores); y (ii) arteriosclerosis debido a una enfermedad que puede causar arteriosclerosis tal como dislipidemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL alta, una enfermedad relacionada con los lípidos, una enfermedad inflamatoria, diabetes, obesidad o hipertensión y abarca, por ejemplo, ateroesclerosis, arteriolosclerosis, arteriosclerosis obliterante y aterosclerosis ateromatosa. La "enfermedad cardiaca arterioesclerótica" representa una enfermedad vascular del corazón que se desarrolla debido a la arteriosclerosis como una de las causas. La "una enfermedad cardiaca coronaria" representa una enfermedad vascular del corazón que se desarrolla debido a arteriosclerosis u otras enfermedades como una de las causas y abarca, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, isquemia cardiaca, trastorno cardiovascular o restenosis relacionada con angioplastia. La "enfermedad cerebrovascular" abarca, por ejemplo, accidente cerebrovascular o infarto cerebral. La "enfermedad vascular periférica" abarca, por ejemplo, complicaciones vasculares diabéticas.

El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable de la presente invención puede aplicarse, sin limitación, al tratamiento o profilaxis de (i) una enfermedad causada por una disminución en la concentración en sangre de colesterol de HDL, (ii) una enfermedad causada por un aumento en la concentración en sangre de colesterol de LDL y (iii) una enfermedad que puede ser tratada o impedida por inhibición de la actividad de CETP, además de las enfermedades específicas descritas anteriormente o descritas a continuación.

En caso donde el compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención es utilizada como un medicamento, el compuesto puede formar una composición farmacéutica en combinación con otros medicamentos dependiendo del propósito. La composición farmacéutica puede ser (i) una combinación de una formulación que contiene el compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención como ingrediente activo y una formulación que contiene otros medicamentos como un ingrediente activo; o (ii) una formulación única (fármaco de combinación) que contiene tanto el compuesto representado por general fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención como los otros medicamentos como un ingrediente activo y preferiblemente el fármaco de combinación.

La composición farmacéutica puede administrarse simultáneamente o por separado en un intervalo. En el caso donde la

composición farmacéutica es administrada por separado en un intervalo, la forma de dosificación no es particularmente limitada siempre que sea una forma de dosificación en donde la composición farmacéutica pueda administrarse por separado en otro momento. El tiempo de administración de un ingrediente activo a la administración de otro ingrediente activo no es particularmente limitado y el otro ingrediente activo preferentemente es administrado dentro de un tiempo cuando persiste la acción del ingrediente activo previamente administrado.

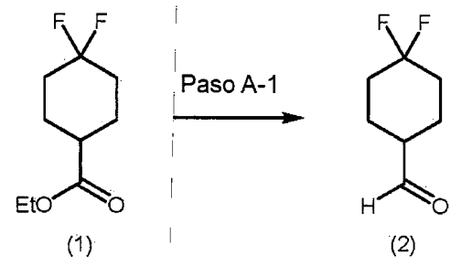
El otro medicamento que puede utilizarse en combinación con el compuesto representado por general de fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable de la presente invención no es particularmente limitado siempre que tenga sus efectos dependiendo de su propósito.

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

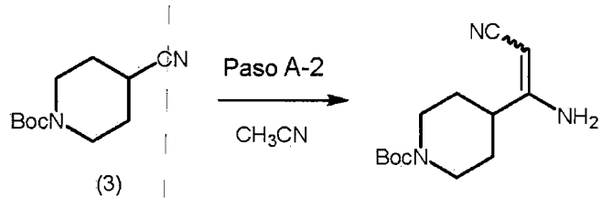
El compuesto representado por la fórmula general (I) de la

presente invención [en adelante, también denominado el compuesto (I); lo mismo para otras fórmulas] puede prepararse de acuerdo con el método A (métodos A-1, A-2, A-3 y A-4), método B (métodos B-1 y B-2), método C, método D, método E o método F que se describen a continuación.

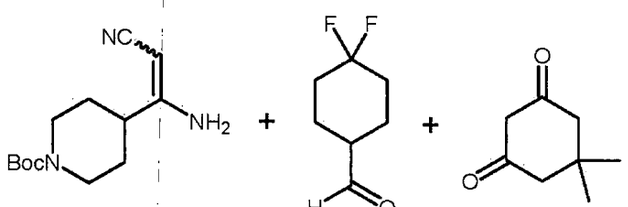
Método A-1



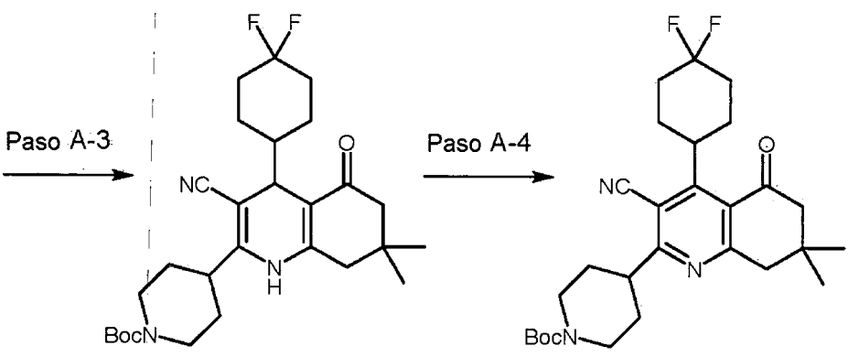
(1) (2)



(3) (4)

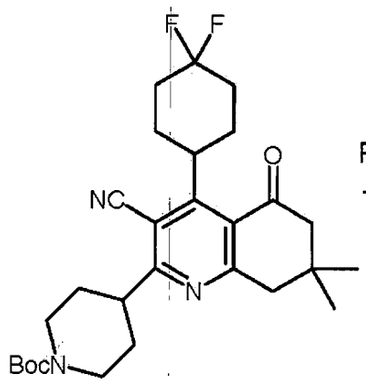


(4) (2) (5)



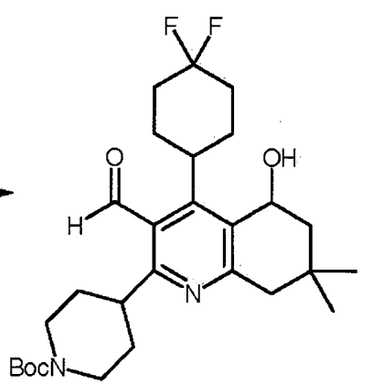
(6) (7)

Método A-2



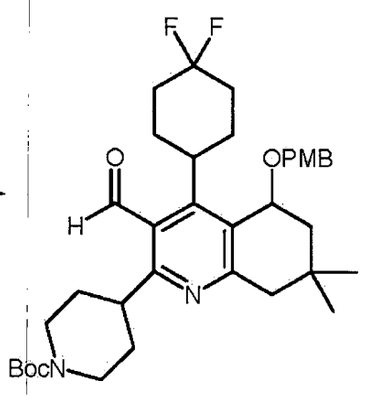
(7)

Paso A-5



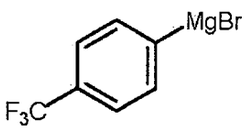
(8)

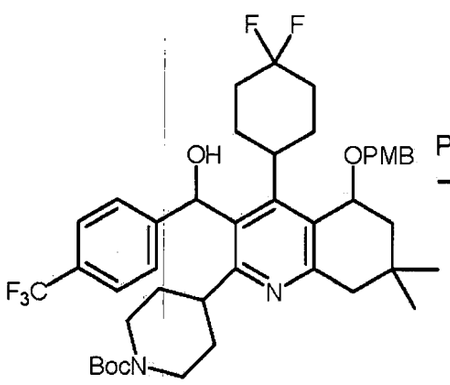
Paso A-6



(9)

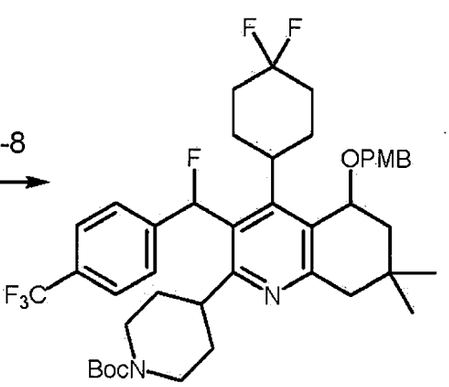
Paso A-7





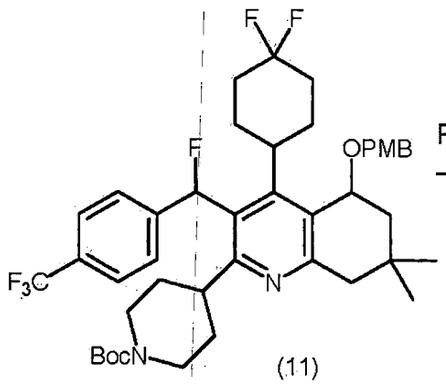
(10)

Paso A-8



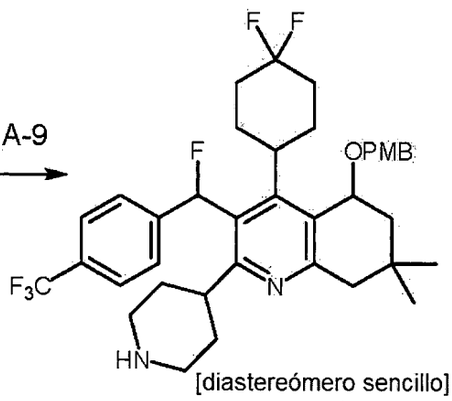
(11)

Método A-3



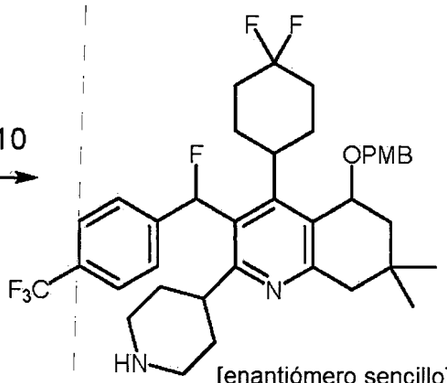
(11)

Paso A-9



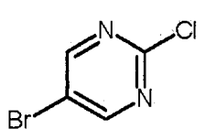
[diastereómero sencillo]
(12)

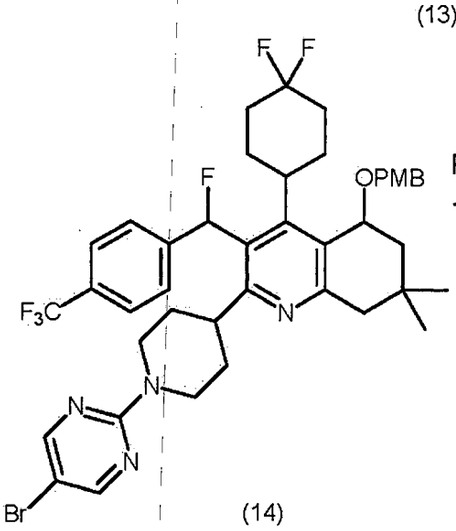
Paso A-10



[enantiómero sencillo]
(13)

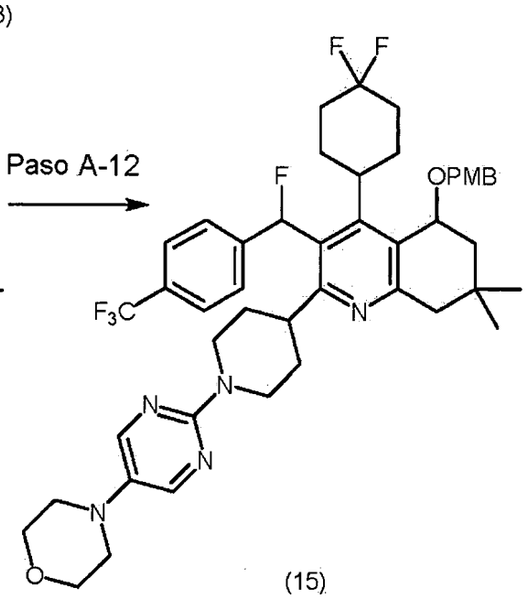
Paso A-11





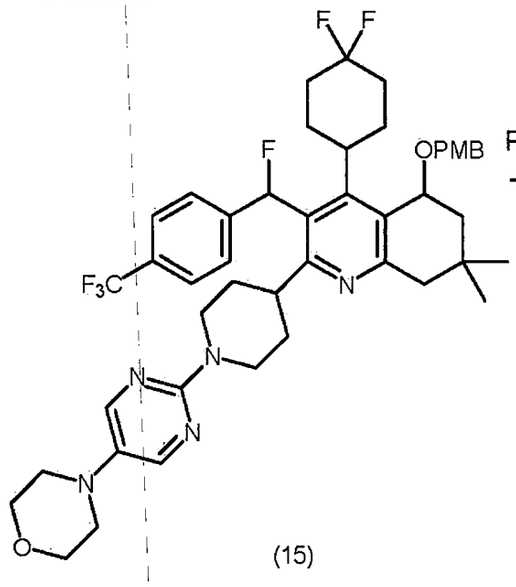
(14)

Paso A-12



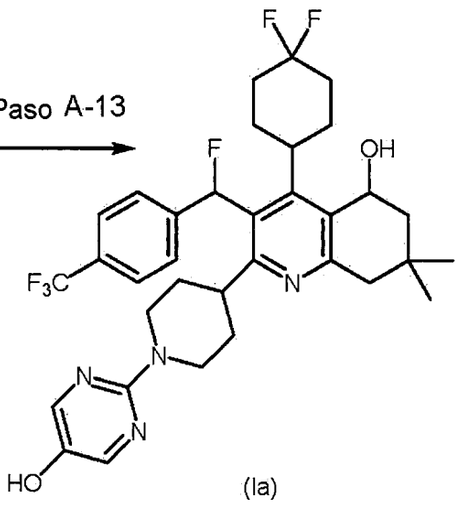
(15)

Método A-4



(15)

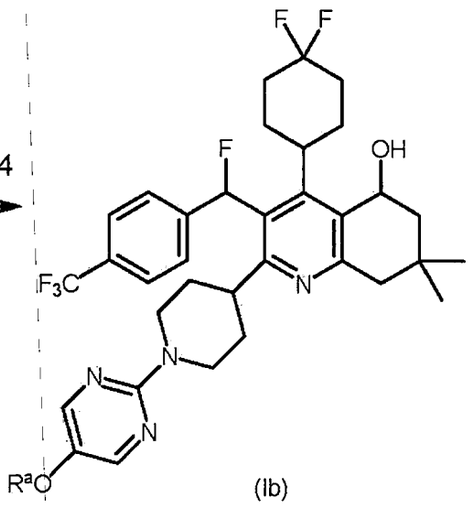
Paso A-13



(Ia)

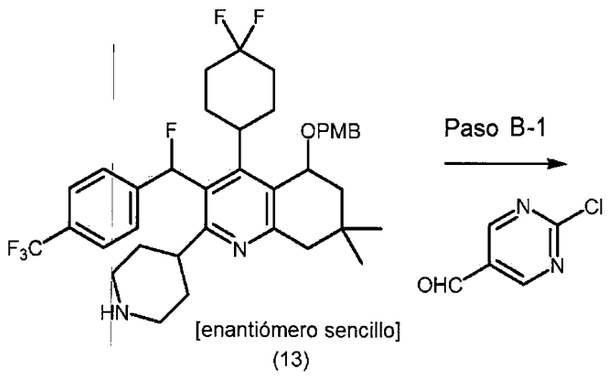
Paso A-14

R^aX^a
(16)



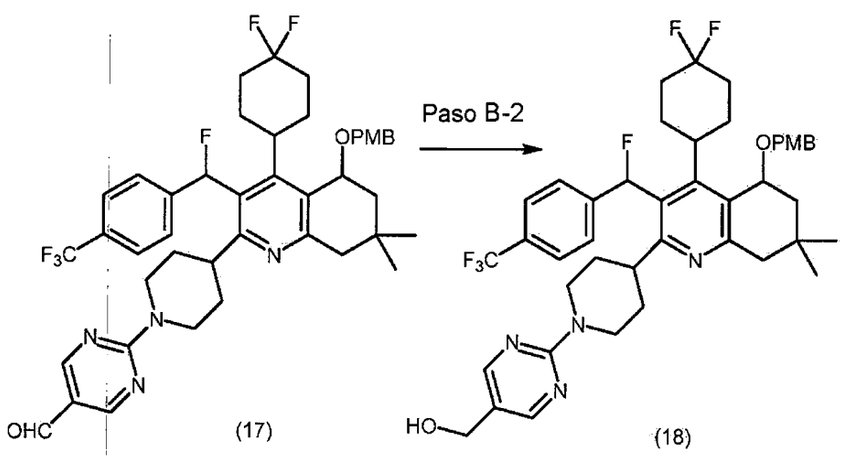
(Ib)

Método B-1

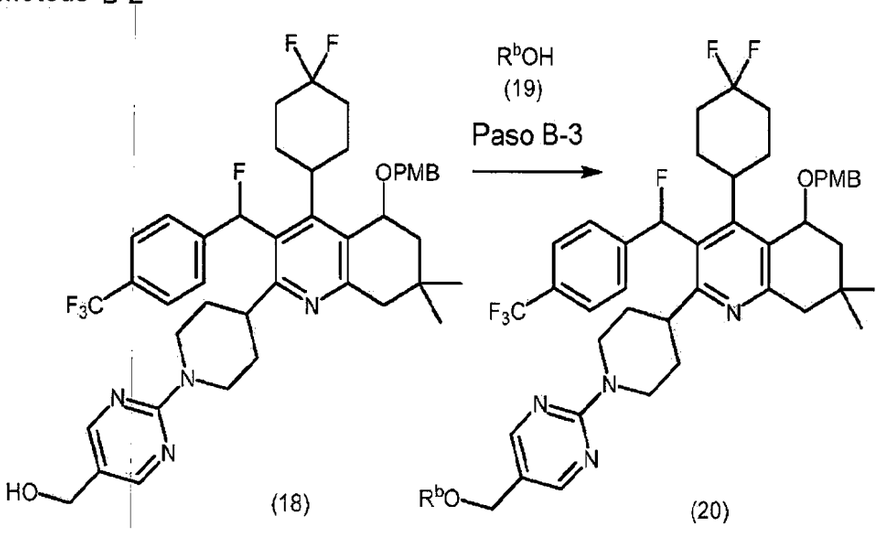


[enantiómero sencillo]

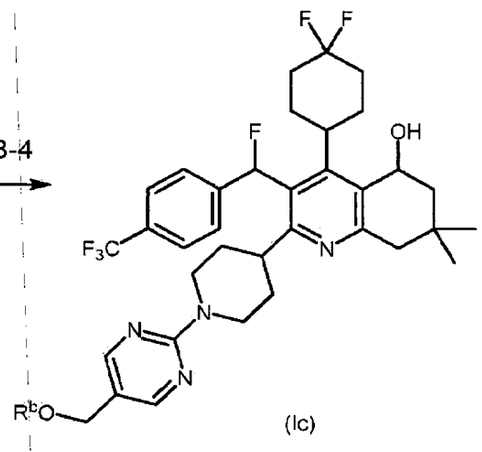
(13)



Método B-2

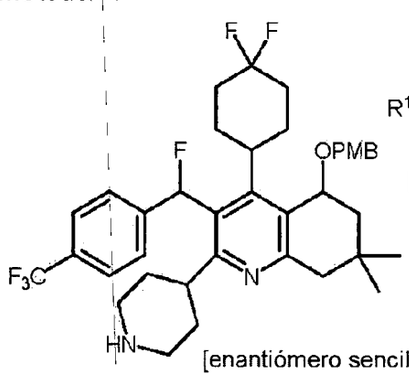


Paso B-4

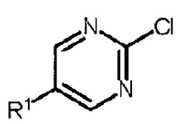


(Ic)

Método C

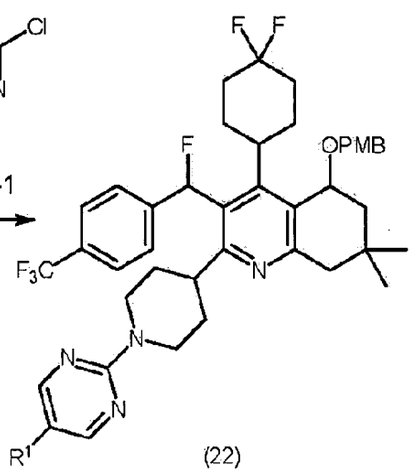


[enantiómero sencillo]
(13)



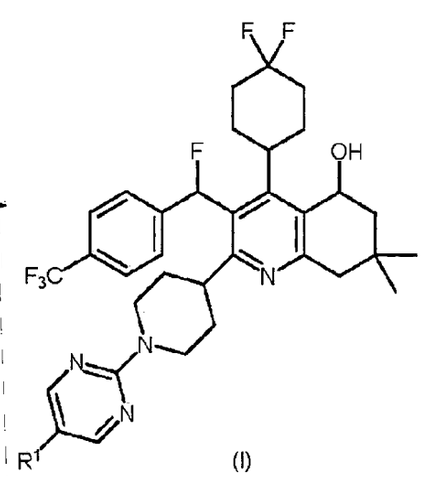
(21)

Paso C-1



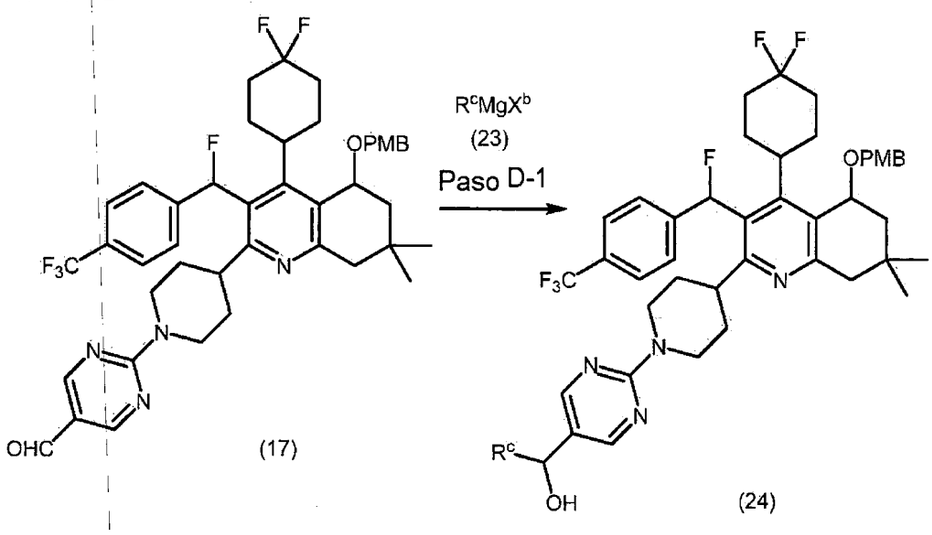
(22)

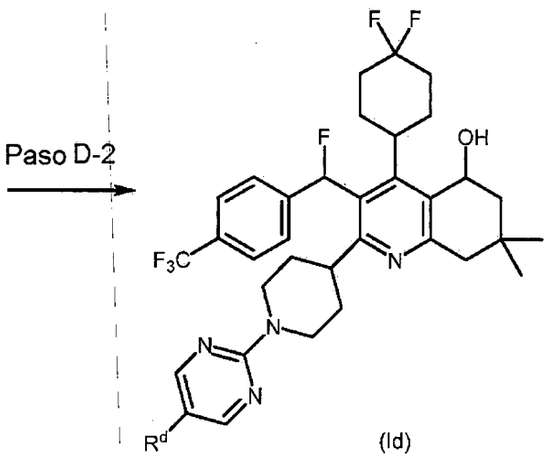
Paso C-2



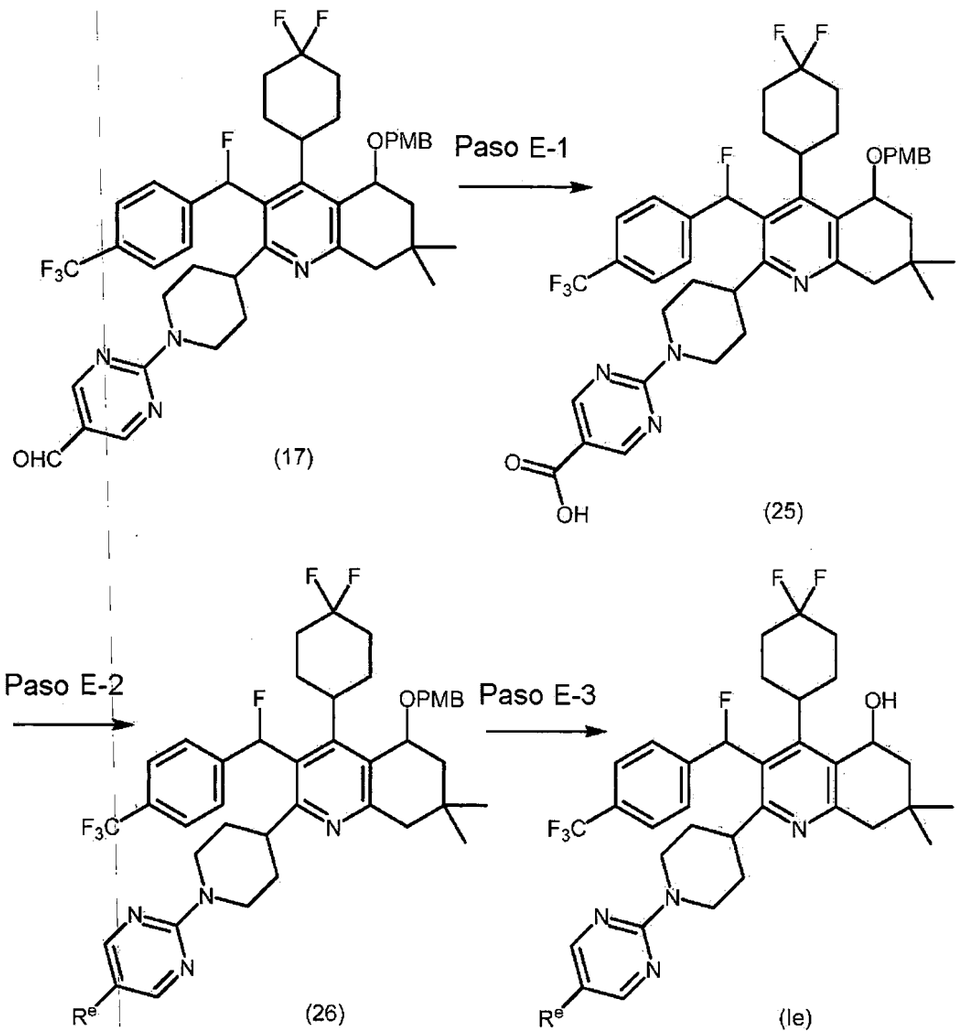
(I)

Método D

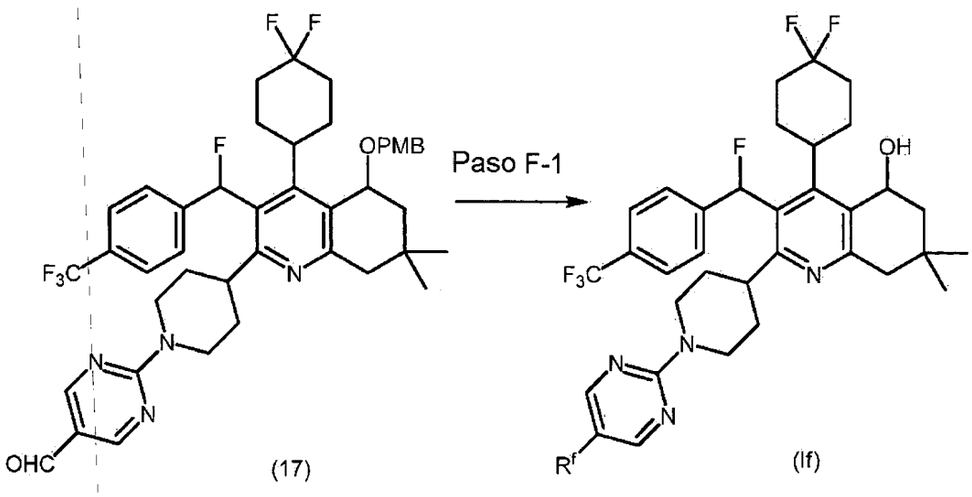

F
F
F
OPMB
F3C
N
N
N
N
OHC
(17)
RcMgXb
(23)
Paso D-1
F
F
F
OPMB
F3C
N
N
N
N
Rc
OH
(24)


Paso D-2
F
F
F
OH
F3C
N
N
N
N
Rd
(Id)

Método E



Método F



En las fórmulas estructurales de los compuestos en los métodos antes descritos A a F, R^1 representa el mismo significado como aquellos en la fórmula general (I); R^a representa un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alcoxi de C_1-C_6)-(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6) sulfonil-(alquilo de C_1-C_6), un grupo carboxi(alquilo de C_1-C_6) o un grupo halógeno(alquilo de C_1-C_6); el grupo representado por la fórmula R^aO-representa un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo hidroxi(alcoxi de C_1-C_6), un grupo (alcoxi de C_1-C_6)-(alcoxi de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfonilo-(alcoxi de C_1-C_6), un grupo carboxi(alcoxi de C_1-C_6) o un grupo halógeno(alcoxi de C_1-C_6), que se definen en R^1; R^b representa un grupo alquilo de C_1-C_6; el grupo representado por la fórmula R^bOCH_2- representa un grupo (alcoxi de C_1-C_6)metilo, que se incluye en el grupo (alcoxi de C_1-C_6)-(alquilo de C_1-C_6) que se define en R^1; R^c representa un grupo alquilo de C_1-C_5; R^d representa un grupo alquilo de C_1-C_6 o un grupo alquenilo de C_2-C_6,

que se definen en R^1; R^e representa un grupo (alcoxi de C_1-C_6)carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo (alquilamino de C_1-C_6)carbonilo, un grupo di(alquilo de C_1-C_6)aminocarbonilo, un grupo heterociclilcarbonilo saturado, de 5 o 6 miembros o un grupo heterociclilcarbonilo, saturado, sustituido, de 5 o 6 miembros, que se definen en R^1; R^f representa un grupo (alquilo de C_1-C_6)aminometilo, un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_6)aminometilo, un grupo [N-(alquilo de C_1-C_6)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_6)amino]metilo, un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfonilaminometilo o un grupo [N-(alquilo de C_1-C_6)-N-(alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino]metilo, en donde cada grupo en el R^f descrito anteriormente se incluye en un grupo (alquilo de C_1-C_6)amino-(alquilo de C_1-C_6), un hidroxi(alquilo de C_1-C_6)amino-(alquilo de C_1-C_6), un grupo [N-(alquilo de C_1-C_6)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_6)amino]-(alquilo de C_1-C_6), un (alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino-(alquilo de C_1-C_6) o un grupo [N-(alquilo de C_1-C_6)-N-(alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino]-(alquilo de C_1-C_6), respectivamente, que se definen en R^1; X^a representa un grupo cloro, un grupo bromo, un grupo yodo, un grupo metanosulfoniloxi, un grupo trifluorometanosulfoniloxi o un grupo p-toluenosulfoniloxi; X^b representa un grupo cloro, un grupo bromo o un grupo yodo; Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo; y PMB representa un grupo p-metoxibencilo.

El ácido usado en la reacción de cada paso de los métodos A a F descrito a continuación no es particularmente limitado siempre y cuando no inhiba la reacción y se selecciona del grupo de los ácidos que se describen a continuación. El grupo de ácidos consta de ácidos orgánicos tales como ácido

acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético o ácido pentafluoropropiónico; ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico o ácido trifluorometanosulfónico; y ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido nítrico.

La base usada en la reacción de cada paso de los métodos A a F descrita a continuación no es particularmente limitada siempre y cuando no inhiba la reacción y se selecciona del grupo de bases descrito a continuación. El grupo de bases consiste en carbonatos de metales alcalinos como el carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio; hidrogenocarbonato de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio; hidróxidos de metales alcalinos como el hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos como el hidróxido de calcio o hidróxido de bario; hidruros de metales alcalinos como hidruro de litio, hidruro de sodio o hidruro de potasio; amidas de metales alcalinos como amida de litio, amida de sodio o amida de potasio; alcóxidos de metal alcalino como el metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio o terc-butóxido de potasio; amidas de alquil litio como diisopropilamida de litio; amidas de metales alcalinos silílicos como amida de bistrimetilsilil de litio o amida de bistrimetilsilil de sodio; litio de alquilo como el n-butil litio, sec-butil litio o terc-butil litio; y aminas orgánicas como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, picolina, lutidina,

4-(N,N-dimetilamino)piridina, 4-pirrolidinopiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, 1,5-diazabiciclo[4,3,0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) o 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

El solvente utilizado en la reacción de cada paso de los métodos A a F descrito a continuación no es particularmente limitado mientras no inhiba la reacción y disuelva parcialmente las materias primas de inicio y por ejemplo, se selecciona del grupo de solventes que se describen a continuación. El grupo de solventes consiste de hidrocarburos alifáticos tales como hexano (por ejemplo, n-hexano), pentano (por ejemplo, n-pentano), heptano (por ejemplo, n-heptano), éter de petróleo o ciclohexano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno o etil benceno; hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; éteres como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano o dietilen glicol dimetil éter; cetonas como acetona, metil etil cetona, metilisobutil cetona o ciclohexanona; ésteres como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de potasio, acetato de isopropilo o acetato de butilo; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo o isobutironitrilo; ácidos carboxílicos como el ácido acético o ácido propiónico; alcoholes como el metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, 2-metil-2-propanol (terc-butanol) o 1, 2-propanodiol; amidas como la formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona, dimetilimidazolona o hexametilfosforotriamida; sulfóxidos como sulfóxido de

dimetilo; sulfonas como sulfolano; agua; y una mezcla de los mismos.

En la reacción de cada paso de métodos A a F descrita a continuación, la temperatura de reacción varía dependiendo del solvente, materias primas de inicio, reactivos o similares, y el tiempo de reacción varía dependiendo del solvente, materias primas de inicio, reactivos, temperatura de reacción o similares.

En la reacción de cada paso de los métodos A a F descritos a continuación, el compuesto deseado de cada paso puede ser aislado de la mezcla de reacción después de la finalización de la reacción según un método que es bien conocido en el campo de la química orgánica. El compuesto deseado se obtiene, por ejemplo, (i) filtrando los materiales insolubles tal como un catalizador según sea necesario, (ii) agregando agua y un solvente que es inmiscible con agua (por ejemplo, diclorometano, dietil éter, acetato de etilo o lo similar) a la mezcla de reacción y extrayendo el compuesto deseado, (iii) lavando la capa orgánica con agua de lavado y secándola con un agente de secado tal como el sulfato de magnesio anhidro, y (iv) destilando el solvente. El compuesto deseado obtenido puede ser purificado mediante un método que es bien conocido en el campo de la química orgánica (por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía de columna de gel de sílice o lo similar) según sea necesario. Además, el compuesto deseado de cada proceso puede también ser utilizado en la reacción siguiente tal como está sin purificación.

En el caso donde el compuesto como una materia prima inicial

en la reacción de cada paso de métodos A a F se descritos a continuación tiene un grupo que inhibe las reacciones deseadas como un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo, introducción de un grupo de protección para esos grupos y eliminación del grupo protector introducido puede realizarse adecuadamente según sea necesario. Un grupo de protección no está particularmente limitado siempre y cuando sea un grupo protector utilizado normalmente y puede ser, por ejemplo, un grupo de protección descrito en T. W. Greene, P. G. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc. y lo similar. La reacción de introducción de un grupo de protección y la reacción de eliminación del grupo protector se pueden realizar según un método que es bien conocido en el campo de la química orgánica (por ejemplo, un método, como se describe en la literatura descrita anteriormente).

En la reacción de cada paso de los métodos A a F descrito a continuación (pasos A-5 a A-14 en el método A), el aislamiento de un diastereómero único (un racemato) de una mezcla de dos tipos de diastereómeros (una mezcla de cuatro tipos de enantiómeros) podrá ser realizado por cromatografía de columna, un método de cristalización o lo similar y el aislamiento de un solo enantiómero de un diastereómero único (un racemato) puede realizarse por cromatografía de columna ópticamente activa, un método de cristalización fraccionada utilizando un compuesto ópticamente activo (por ejemplo, un compuesto ácido carboxílico ópticamente activo o un compuesto amina ópticamente activa) o lo similar. El aislamiento de un solo

enantiómero de una mezcla de dos tipos de diastereómeros (una mezcla de cuatro tipos de enantiómeros) puede realizarse por cromatografía en columna ópticamente activa en cualquier paso.

En los ejemplos mostrados en los métodos A a F descritos a continuación, el aislamiento de un diastereómero único (un racemato) de una mezcla de dos tipos de diastereómeros se realiza en el paso A-7 y aislamiento de un solo enantiómero de un diastereómero único (un racemato) se realiza en el paso A-10. Los compuestos (10), (11) y (12) son los diastereómeros sencillos (racematos) descritos en los ejemplos de referencia 7, 8 y 9, respectivamente y el compuesto (13) es el único enantiómero descrito en el ejemplo de referencia 10. Los compuestos (14), (15), (17), (18), (20), (22), (24), (25), (26), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) y (I) que se prepararon a partir del compuesto (13) son enantiómeros sencillos.

El aislamiento de un diastereómero sencillo (un racemato) y aislamiento de un solo enantiómero no se limitan a los ejemplos descritos anteriormente pueden realizarse en cualquier procedimiento (el mismo o diferente procedimiento) de métodos A a F, respectivamente. Por ejemplo, en el caso donde el aislamiento de un diastereómero sencillo (un racemato) no se realiza en el paso A-7, pasos A-8 a A-9, pasos A-11 a A-14, pasos B-1 a B-4, pasos C-1 a C-2, pasos D-1 a D-2, pasos E-1 a E-3 o pasos F-1 pueden realizarse respectivamente con una mezcla de dos clases de diastereómeros como una materia prima. En el caso donde el aislamiento de un diastereómero único (un racemato) se realiza en cualquiera de los pasos antes descritos,

pueden realizarse los pasos después de aquellos respectivamente con el único diastereómero (un racemato) como una materia prima. En el caso donde el aislamiento de un solo enantiómero además se realiza en cualquiera de los pasos descritos anteriormente, puede realizarse el procedimiento siguiendo aquellos respectivamente con el enantiómero sencillo como una materia prima y el compuesto (I) [preferentemente el compuesto (I-1)] como se obtiene un enantiómero sencillo. En el caso donde se realiza el aislamiento sólo de un diastereómero único (un racemato) en cualquiera de los pasos descritos más arriba, el compuesto (I) como se obtiene un diastereómero sencillo (un racemato) y el compuesto (I) [preferiblemente, el compuesto (I-1)] como un solo enantiómero se obtiene al realizar además el aislamiento de un solo enantiómero. En el caso donde el aislamiento de un diastereoisómero sencillo (un racemato) y el aislamiento de un solo enantiómero no se realizan en cualquiera de los pasos descritos más arriba, el compuesto (I) como una mezcla de dos tipos de diastereómeros se obtiene y el compuesto (I) [preferiblemente, el compuesto (I-1)] como un enantiómero solo se obtiene mediante la realización de aislamiento de un diastereómero único (un racemato) y el aislamiento de un solo enantiómero.

En adelante, se describe la reacción de cada paso de los métodos A a F.

(Método A)

El método es un método de preparación de los compuestos (Ia) y

(Ib) que se engloban en el compuesto (I).

(Paso A-1)

Paso A-1 es un paso de preparación del compuesto (2) reduciendo el compuesto (1). Es conocido el compuesto (1).

El reactivo de reducción a utilizarse no está limitado mientras que pueda ser utilizado en la reacción de reducción de un grupo alcoxicarbonilo a un grupo formilo y preferentemente es hidruro de aluminio diisobutilo.

El solvente que se utilizará preferentemente es un hidrocarburo aromático y más preferentemente tolueno.

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

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

(Paso A-2)

Paso A-2 es un paso de preparación del compuesto (4) al reaccionar el compuesto (3) con acetonitrilo en presencia de una base. Es conocido el compuesto (3).

Un grupo protector que es bien conocido en el campo de la química orgánica puede ser utilizado como el grupo de protección del grupo amino en el compuesto (3) en lugar del grupo terc-butoxicarbonilo (por ejemplo, T. W. Greene, P. G. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic

Synthesis, Cuarta Edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc.).

La base que se utilizará es preferentemente una amida de alquilo de litio y más preferentemente diisopropilamida de litio.

El solvente que se utilizará preferentemente es un hidrocarburo alifático, hidrocarburo aromático, éter o una mezcla de los mismos y más preferentemente n-heptano, etilbenceno, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos.

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

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

(Paso A-3)

El paso A-3 es un paso de preparar el compuesto (6) por la reacción de los compuestos (2) y (4) y luego la reacción del compuesto (5). Es conocido el compuesto (5). Una cantidad excesiva del compuesto (5) puede utilizarse en el paso A-3.

El solvente que se utilizará preferentemente es un hidrocarburo aromático y más preferentemente tolueno.

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

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

(Paso A-4)

El paso A-4 es un paso de preparación del compuesto (7) por medio de oxidación del compuesto (6).

El reactivo de oxidación a utilizarse no es limitado siempre y cuando se utilice en la reacción de oxidación de un grupo dihidropiridilo a un grupo piridilo y es preferiblemente 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ).

El solvente que se utilizará preferentemente es un hidrocarburo halogenado y más preferentemente diclorometano.

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

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

(Paso A-5)

El paso A-5 es un paso de preparación del compuesto (8) reduciendo el compuesto (7).

El reactivo de reducción a utilizarse no está limitado siempre y cuando pueda utilizarse en la reacción de reducción de un grupo ciano a un grupo formilo y preferentemente es hidruro de aluminio diisobutilo.

El solvente que se utilizará preferentemente es un hidrocarburo aromático y más preferentemente tolueno.

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

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

(Paso A-6)

El paso A-6 es un paso de preparación del compuesto (9) mediante la reacción del compuesto (8) con bromuro de p-metoxibencilo en presencia de una base.

La base a ser utilizada no es limitada siempre y cuando pueda utilizarse en la reacción de alquilación de un grupo hidroxi y es preferiblemente un hidruro de metal alcalino y más preferentemente hidruro de sodio.

El solvente que se utilizará preferentemente es una amida y más preferentemente N,N-dimetilformamida.

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

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

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

(Paso A-7)

El paso A-7 es un paso de preparación del compuesto (10) al reaccionar el compuesto (9) con bromuro de 4-trifluorometilfenil magnesio. 4-Bromuro de trifluorometilfenil magnesio puede ser preparado por un método que es bien conocido en el campo de la química orgánica de bromuro de 4-trifluorometilfenilo y magnesio.

El solvente que se utilizará preferentemente es un éter y más preferiblemente tetrahidrofurano.

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

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

En el paso A-7, el compuesto (10) tiene dos átomos de carbono asimétricos (los átomos de carbono al cual un grupo hidroxilo o un grupo p-metoxibenciloxi está unido) y puede obtenerse como una mezcla de estereoisómeros (una mezcla de cuatro tipos de isómeros ópticos, es decir, una mezcla de diastereómeros). La mezcla de diastereómeros obtenida en el paso A-7 puede aislarse en compuestos diastereómeros sencillo dependiendo de las características de la mezcla. Este aislamiento puede ser realizado por un método que es bien conocido en el campo de la química orgánica (por ejemplo, la resolución por cromatografía en columna o cristalización fraccionada de una mezcla de diastereómeros). Cada uno de los compuestos aislados de diastereómero (una mezcla de enantiómeros) puede aislarse en compuestos de enantiómero sencillos dependiendo de las propiedades del compuesto. Este aislamiento puede ser realizado por un método que es bien

conocido en el campo de la química orgánica (por ejemplo, la resolución óptica por cromatografía en columna o cristalización fraccionada con formación de la sal de diastereómero). En el paso A-7, este es el mismo en el caso del compuesto que se obtuvo mediante un grupo de protección diferente al grupo p-metoxibenciloxi y el grupo terc-butoxicarbonilo como los dos grupos de protección en el compuesto (9). Esto es lo mismo en el caso del compuesto (11) que se obtiene en el paso A-8.

(Paso A-8)

El paso A-8 es un paso de preparación del compuesto (11) al reaccionar el compuesto (10) con un reactivo de fluoración.

El reactivo de fluoración a ser utilizado no está limitado siempre y cuando sea utilizado en la reacción de fluoración de un grupo hidroxi y es preferentemente trifluoruro de bis(metoxietil)aminoazufre [Deoxo-Fluor (nombre comercial)].

El solvente que se utilizará preferentemente es un hidrocarburo halogenado y más preferentemente diclorometano.

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

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

(Paso A-9)

El paso A-9 es un paso de preparación del compuesto (12) al reaccionar el compuesto (11) con bromuro de zinc.

El solvente que se utilizará preferentemente es un hidrocarburo halogenado y más preferentemente diclorometano.

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

El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 hora a 5 días.

La mezcla de diastereómeros obtenida en el paso A-9 puede aislarse en compuestos de diastereómeros sencillos y el compuesto (12) puede obtenerse como un compuesto diastereómero sencillo.

La reacción de remoción del grupo ter-butoxicarbonilo en el paso A-9 puede realizarse por un método que es bien conocido en el campo de la química orgánica (por ejemplo, T. W. Greene, P. G. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc.).

(Paso A-10)

El paso A-10 es un paso de obtención del compuesto (13) como un enantiómero sencillo sometiendo el compuesto (12) a resolución óptica por cromatografía de columna ópticamente activa.

La columna ópticamente activa y las condiciones de resolución a utilizarse no se limitan siempre y cuando puedan lograr resolución óptica del compuesto (12) y son preferentemente los descritos en el ejemplo de referencia 10.

(Paso A-11)

El paso A-11 es un paso de preparación del compuesto (14) al reaccionar el compuesto (13) con 5-bromo-2-cloropirimidina en presencia de una base.

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

El solvente a ser utilizado preferentemente es un éter o amida, y más preferentemente 1,4-dioxano.

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

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

(Paso A-12)

El paso A-12 es un paso de preparación del compuesto (15) al reaccionar el compuesto (14) con morfolina en presencia de un catalizador de paladio, un reactivo de fósforo y una base.

El catalizador de paladio a utilizarse no está limitado siempre y cuando sea utilizado en la reacción de aminación del anillo aromático y puede ser, por ejemplo, un catalizador de paladio descrito en J. Tsuji, Palladium Reagents and Catalysis: New Perspectives for the 21st Century, 2004, John Wiley & Sons, Inc y similares. El catalizador de paladio a utilizarse

preferentemente es tetrakis(trifenil fosfina) paladio (0), tris(dibencilideno acetona) dipaladio (0), cloruro de paladio (II), acetato de paladio (II) o diclorobis(trifenil fosfina) paladio (II) y más preferentemente acetato de paladio (II).

El reactivo de fósforo a ser utilizado no es limitado, siempre y cuando sea utilizado en la reacción de aminación del anillo aromático y preferiblemente sea 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 5-(di-terc-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol, ciclohexil fosfina, 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno o 2-(difenilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo y más preferentemente 2-diciclohexilfosfino-2'4',6'-triisopropilbifenilo.

La base que se utilizará es preferentemente un alcóxido de metal alcalino y más preferiblemente terc-butóxido de sodio.

El solvente que se utilizará preferentemente es un hidrocarburo aromático, alcohol o una mezcla de los mismos y más preferentemente tolueno, 2-metil-2-propanol o una mezcla de los mismos.

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

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

En el paso A-12, la reacción de aminación puede realizarse utilizando una amina cíclica saturada que contiene nitrógeno opcionalmente

sustituido de 5 o 6 miembros distinta de morfolina en lugar de morfolina. El catalizador de paladio utilizado en esta reacción de aminación es preferentemente tris(dibencilideno acetona)dipaladio (0) y es preferible agitación bajo irradiación de microondas. Puede prepararse un compuesto en donde R^1 en el compuesto (I) es un grupo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido de 5 o 6 miembros y el átomo de nitrógeno se une a la posición 5 de la pirimidina al remover el grupo p-metoxibencilo en el compuesto obtenido en la reacción descrita antes de acuerdo con un método similar al del paso B-4.

En el paso A-12, la reacción de acoplamiento carbono-carbono puede realizarse usando un compuesto representado por una fórmula $R^gB(OH)_2$ en donde R^g representa un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo cicloalquenilo de C_3-C_8, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido, un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros o un grupo heterociclilo aromático sustituido de 5 o 6 miembros, que se definen en R^1, o éster del ácido borónico del mismo en lugar de morfolina. El catalizador de paladio utilizado en esta reacción de acoplamiento carbono-carbono es preferentemente acetato de paladio (II). Un compuesto en donde R^1 es R^g en el compuesto (I) puede ser preparado quitando el grupo p-metoxibencilo en el compuesto obtenido en la reacción descrita anteriormente según un método similar al del paso B-4.

(Paso A-13)

El paso A-13 es un paso de preparación del compuesto (Ia)

mediante el tratamiento del compuesto (15) con un ácido.

El ácido a utilizarse preferentemente es un ácido inorgánico, y más preferiblemente ácido clorhídrico.

El solvente a utilizarse preferentemente es un éter, alcohol o una mezcla de los mismos y más preferentemente 1,4-dioxano, metanol o una mezcla de los mismos.

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

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

(Paso A-14)

El paso A-14 es un paso de preparación del compuesto (Ib) al reaccionar el compuesto (Ia) con el compuesto (16) en presencia de una base.

La base que se utilizará preferentemente es un carbonato de metal alcalino y más preferiblemente carbonato de cesio.

El solvente que se utilizará preferentemente es un éter o amida y más preferentemente tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidona.

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

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

(Método B)

El método B es un método de preparación del compuesto (Ic) que se incluye en el compuesto (I).

(Paso B-1)

El paso B-1 es un paso de preparación del compuesto (17) al reaccionar el compuesto (13) con 2-cloro-5-formil pirimidina en presencia de una base.

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

El solvente que se utilizará preferentemente es una amida y más preferentemente 1-metil-2-pirrolidona.

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

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

(Paso B-2)

El paso B-2 es un paso de preparación del compuesto (18) reduciendo el compuesto (17).

El reactivo de reducción a utilizarse no está limitado siempre y cuando pueda ser utilizado en la reacción de reducción de un grupo formilo a un grupo hidroxi y es preferiblemente un borohidruro de metal alcalino como borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de

sodio, borohidruro de litio y más preferentemente borohidruro de sodio.

El solvente que se utilizará preferentemente es un éter, alcohol o una mezcla de los mismos y más preferentemente tetrahidrofurano, etanol o una mezcla de los mismos.

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

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

(Paso B-3)

El paso B-3 es un paso de preparación del compuesto (20) al reaccionar el compuesto (18) con cloruro de metansulfonilo en presencia de una base seguido por el compuesto (19). Es conocido el compuesto (19).

La base que se utilizará preferentemente es una amina orgánica y más preferentemente diisopropiletilamina.

El solvente que se utilizará preferentemente es un hidrocarburo halogenado y más preferentemente diclorometano.

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

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

(Paso B-4)

El paso 4-B es un paso de preparación del compuesto (Ic)

quitando el grupo p-metoxibencilo en el compuesto (20), en presencia de anisol y un ácido.

El ácido que se utilizará preferentemente es un ácido orgánico y más preferentemente ácido trifluoroacético.

El solvente que se utilizará preferentemente es un hidrocarburo halogenado y más preferentemente diclorometano.

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

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

La reacción de eliminación del grupo p-metoxibencilo en el paso B-4 puede ser realizada también por un método que es bien conocido en el campo de la química orgánica (por ejemplo, T. W. Greene, P. G. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc.).

(Método de C)

El método C es un método de preparación del compuesto (I).

(Paso C-1)

El paso C-1 es un paso de preparación del compuesto (22) al reaccionar el compuesto (13) con el compuesto (21) en presencia de una base. El compuesto (21) es conocido, puede ser fácilmente preparado de un compuesto conocido o puede prepararse de acuerdo con los ejemplos de

referencia. El paso C-1 se puede realizar también mediante un catalizador de paladio, un reactivo de fósforo y una base, similar a los del paso A-12.

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

El solvente que se utilizará preferentemente es un éter, alcohol o amida y más preferentemente dioxano, 2-propanol, 2-metil-2-propanol, N,N-dimetilformamida o 1-metil-2-pirrolidona.

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

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

El paso C-1 se puede realizar bajo irradiación de microondas.

(Paso C-2)

El paso C-2 es un paso de preparación del compuesto (I) quitando el grupo p-metoxibencilo en el compuesto (22), en presencia de anisol y un ácido.

El paso C-2 puede ser realizado según un método similar al del paso B-4.

(Método D)

El método D es una forma de preparación del compuesto (Id) que se incluyó en el compuesto (I).

(Paso D-1)

El paso D-1 es un paso de preparación del compuesto (24) al reaccionar el compuesto (17) con el compuesto (23). El compuesto (23) es conocido o puede prepararse fácilmente a partir de un compuesto conocido.

El solvente que se utilizará preferentemente es un éter y más preferiblemente tetrahidrofurano.

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

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

(Paso D-2)

El paso D-2 consiste del paso (Paso D-2A) de la eliminación del grupo p-metoxibencilo en el compuesto (24) en presencia de un ácido; y el paso (Paso D-2B) de preparación del compuesto (Id) al someter el compuesto obtenido en el paso D-2A a una reacción de deshidratación o reacción de reducción.

La reacción de eliminación del grupo p-metoxibencilo y la reacción de deshidratación pueden proceder simultáneamente. El ácido utilizado en la reacción es preferentemente un ácido inorgánico o ácido orgánico y más preferentemente ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético.

El solvente que se utilizará preferentemente es un hidrocarburo halogenado o éter y más preferentemente diclorometano o 1,4-dioxano.

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

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

El reactivo de reducción usado en la reacción de reducción no está limitado siempre y cuando pueda ser utilizado en la reacción de reducción de un grupo hidroxilo y preferentemente es trietilsilano.

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

(Método E)

El método E es un método de preparación del compuesto (Ie) que se incluye en el compuesto (I).

(Paso E-1)

El paso E-1 es un paso de preparación del compuesto (25) por oxidación del compuesto (17).

El reactivo de oxidación a utilizarse no está limitado mientras puede ser utilizado en la reacción de oxidación de un grupo formilo a un grupo carboxilo y es preferentemente permanganato potásico clorito de sodio, hipoclorito de sodio, peróxido de hidrógeno, ácido crómico, ácido meta-cloroperbenzoico, nitrato de plata o piridinio dicromato y más preferentemente

clorito de sodio. En el caso donde el clorito de sodio se utiliza como el reactivo de oxidación, 2-metil-2-buteno y dihidrógeno fosfato de sodio se utilizan preferentemente en combinación.

El solvente que se utilizará preferentemente es un éter, alcohol, agua o una mezcla de los mismos y más preferentemente tetrahidrofurano, terc-butanol, agua o una mezcla de los mismos.

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

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

(Paso E-2)

El paso E-2 es un paso de preparación del compuesto (26) al reaccionar el compuesto (25) con un compuesto de alcohol o un compuesto amina en presencia de un reactivo de condensación.

El reactivo de condensación a utilizarse no está limitado mientras que puede ser utilizado en la reacción de condensación de un grupo carboxi y un grupo hidroxi o un grupo amino y preferentemente es 1,1'-carbonildiimidazol, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o una combinación de los mismos con 1-hidroxibenzotriazol.

Una base puede utilizarse en combinación con el reactivo de condensación descrita antes. La base que se utilizará preferentemente es una amina orgánica y más preferentemente trietilamina.

El solvente que se utilizará preferentemente es un éter, nitrilo,

amida o su mezcla y más preferentemente tetrahidrofurano, acetonitrilo, N,N-dimetil acetamida o una mezcla de los mismos.

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

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

(Paso E-3)

El paso E-3 es un paso de preparación del compuesto (Ie) quitando el grupo p-metoxibencilo en el compuesto (26) en presencia de anisol y un ácido.

El paso E-3 se realizará según un método similar al del paso B-4.

(Método F)

El método F es un método de preparación del compuesto (If) que se incluye en el compuesto (I).

(Paso F-1)

El paso F-1 consiste del paso (Paso F-1A) de la eliminación del grupo p-metoxibencilo en el compuesto (17) en presencia de anisol y un ácido; y

El paso (Paso F-1B) de preparación del compuesto (If) al reaccionar el compuesto obtenido en el paso F-1A con un compuesto amina en presencia de un reactivo de reducción.

(Paso F-1A)

El paso F-1A puede realizarse según un método similar al del paso B-4.

(Paso F-1B)

El reactivo de reducción a utilizarse no está limitado mientras pueda ser utilizado en una reacción de aminación reductora de un grupo formilo y es preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio o borohidruro de sodio.

El solvente que se utilizará preferentemente es un éter, alcohol o una mezcla de los mismos y más preferentemente tetrahidrofurano, metanol o una mezcla de los mismos.

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

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

Un compuesto en donde R^1 es un grupo [N-(alquilo de C_1-C_6)-N-(alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino]metilo en el compuesto (I) puede ser preparado al reaccionar el compuesto obtenido en el paso F-1B con cloruro de (alquilo de C_1-C_6)sulfonilo en presencia de una base.

Cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable de la presente invención es utilizado como un medicamento, puede ser administrado (i) en un polvo a granel per se; (ii) oralmente como una formulación tal como una tableta, cápsula,

gránulos, un polvo o un jarabe, que se prepara mezclando con un excipiente adecuado farmacológicamente aceptable, diluyente o lo similar; o (iii) por vía parenteral como una formulación tal como una inyección o un supositorio, que es preparado como se describió anteriormente. Preferentemente es administrado por vía oral.

Estas formulaciones son preparadas por métodos bien conocidos con los aditivos como un excipiente, un aglutinante, un desintegrador, un lubricante, un emulsionante, un estabilizador, un agente de sabor, un diluyente o un solvente para inyección.

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

El aglutinante puede ser, por ejemplo, los compuestos que se muestran en el excipiente antes descrito; gelatina; polivinil pirrolidona; polietilen glicol; o similares.

El desintegrador puede ser, por ejemplo, los compuestos que se muestran en el excipiente antes descrito; un almidón modificado químicamente o derivado de celulosa como croscarmelosa de sodio o de

carboximetil almidón de sodio; polivinil pirrolidona de entrelazamiento; o similares.

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

El emulsionante puede ser, por ejemplo, una arcilla coloidal como bentonita o begum; un agente tensoactivo aniónico como lauril sulfato de sodio; un agente tensoactivo catiónico como el cloruro de benzalconio; un agente tensoactivo no iónico como polioxietilen alquil éter; o similares.

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

El agente de sabor puede ser, por ejemplo, un edulcorante, acidulante, un perfume o similares, que se utilizan generalmente.

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

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

La cantidad de dosis del compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, que es un ingrediente activo de la invención varía dependiendo de los síntomas, la edad y el tipo de un paciente. El compuesto representado por la fórmula general (I)

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede administrarse según los síntomas, 1 a 6 veces por día para un humano adulto, en 0.01 mg/kg (preferiblemente 0.05 mg/kg) como un límite inferior y en 500 mg/kg (preferiblemente 50 mg/kg) como un límite superior por una vez cuando se administra por vía oral, o en 0.001 mg/kg (preferiblemente 0.005 mg/kg) como límite inferior y en 50 mg/kg (preferentemente 5 mg/kg) como límite superior por una vez cuando se administra por vía parenteral.

Efecto de la invención

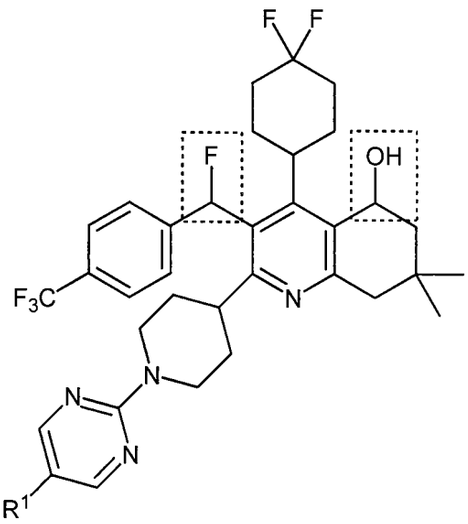
El compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención tiene excelentes propiedades en términos de actividad de la inhibición de CETP, aumento de la acción en la concentración de colesterol de HDL, disminuyendo la acción en la concentración de colesterol de LDL, el rápido inicio del efecto farmacológico, efecto farmacológico prolongado, estabilidad física, solubilidad, capacidad de absorción oral, concentración de sangre, permeabilidad de la membrana celular, estabilidad metabólica, migración de tejido, biodisponibilidad (BA), interacción de fármaco-fármaco, toxicidad o similares y es útil como un medicamento para un animal de sangre caliente (en particular, para un ser humano). El medicamento descrito antes es un medicamento para el tratamiento o profilaxis de, preferiblemente dislipidemia, hipercolesterolemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL baja, hipertrigliceridemia, arteriosclerosis, enfermedad cardiaca arterioesclerótica,

enfermedad cardiaca coronaria (incluyendo insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, isquemia cardiaca, trastorno cardiovascular y reestenosis relacionada con angioplastia), enfermedad cerebrovascular (incluyendo infarto cerebral y apoplejía), enfermedad vascular periférica (incluyendo complicaciones vasculares diabéticas) u obesidad, más preferentemente dislipidemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL alta, arteriosclerosis, enfermedad cardiaca arterioesclerótica o enfermedad cardiaca coronaria, preferiblemente además dislipidemia, colesterolemia de HDL baja, arteriosclerosis o enfermedad cardiaca coronaria y aún más preferiblemente colesterolemia de HDL baja o arteriosclerosis.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En lo sucesivo, la presente invención se explica más detalladamente con ejemplos, ejemplos de referencia, ejemplos de prueba y ejemplos de formulación. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita al mismo. Aunque los enlaces entre un grupo fluoro o un grupo hidroxi y un átomo de carbono que se describen a continuación pueden ser representados por fórmulas estructurales planares, respectivamente en las fórmulas químicas estructurales en los ejemplos y ejemplos de referencia descritos a continuación, cada compuesto representado por un nombre de compuesto, incluyendo (+) o (-) es un solo enantiómero que se prepara utilizando el compuesto intermedio del ejemplo de referencia 10 que es un

enantiómero sencillo.



Aunque los compuestos de los ejemplos 2, 7, 12, 13, 30, 32, 33, 35, 38, 41, 44, 52, 56 y 58 no están representados por un nombre de compuesto, incluyendo (+) o (-), cada uno de los compuestos es un solo enantiómero que es preparado utilizando el compuesto intermedio del ejemplo de referencia 10, que es un solo enantiómero. La fórmula química estructural en los paréntesis representa la fórmula estructural química de una reacción intermedia en cada uno de los ejemplos o los ejemplos de referencia.

Se utilizaron las abreviaturas que se describe a continuación en los ejemplos y ejemplos de referencia.

BOC: terc-butoxicarbonilo

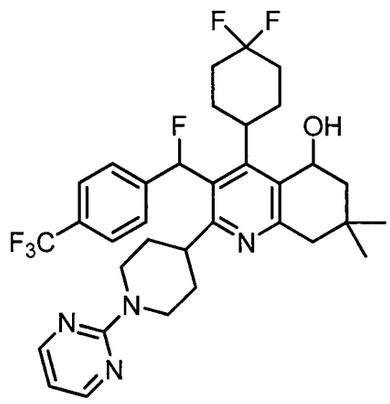
PMB: p-metoxibencilo

TBS: terc-butildimetilsililo

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

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



A una solución de 1.28 g (1.70 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que fue preparada por un método similar al del ejemplo de referencia 15, en 8 ml de 1,4-dioxano, se agregaron 4 ml de ácido clorhídrico 6 N, y la solución de reacción se agitó a 70°C durante 3 horas. Tras la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con solución acuosa de cloruro de sodio saturada y secada con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente fue destilado bajo presión reducida. Se añadió n-heptano a los residuos obtenidos y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 0.93 g del compuesto del título como un sólido

blanco (rendimiento: 86%).

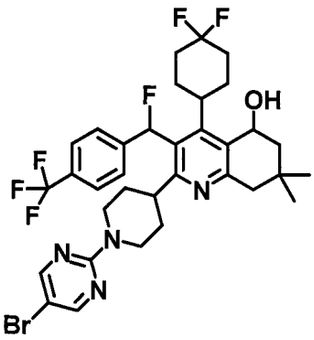
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{23}$ = -120° (C = 0.13, metanol).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.22 (2H, d, J = 5 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 47 Hz), 6.39 (1H, t, J = 5 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.87-4.72 (1H, m), 4.57-4.43 (1H, m), 3.72-3.56 (1H, m), 2.91-2.55 (4H, m), 2.37-1.45 (15H, m), 1.13 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.71-0.55 (1H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 632 [M^+].

EJEMPLO 2

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



A una solución de 1.0 g (1.5 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 10, en 5 ml de N,N-dimetilformamida, 0.58 g (3.0 mmol) de 5-bromo-2-cloropirimidina y 0.27 ml

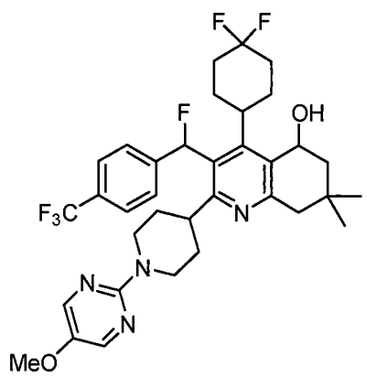
(1.8 mmol) de 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno se añadieron, y la solución de reacción se agitó a 100°C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. Solución de acetato de etilo/n-hexano al 5% se agregó al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 0.78 g de 2-[1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina como un sólido blanco (rendimiento: 64%).

A una solución de 63 mg (0.076 mmol) de 2-[1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina obtenida anteriormente en 0.5 ml de dioxano, se añadió 1 ml de metanol y 0.2 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la solución de reacción se agitó a 50°C durante 7 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de capa fina preparativa [n-hexano/acetato de etilo = 70/30 (V/V)] para proporcionar 46 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 85%).

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.21 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 45 Hz), 5.12 (1H, q, J = 6 Hz), 4.66-4.77 (1H, m), 4.38-4.49 (1H, m), 3.68-3.55 (1H, m), 2.85-2.60 (4H, m), 2.38-2.21 (2H, m), 2.19-2.04 (4H, m), 1.98-1.48 (9H, m), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.68-0.58 (1H, m).

EJEMPLO 3

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



A 100 ml (0.15 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 10, se agregó 64 mg (0.44 mmol) de 2-cloro-5-metoxipirimidina, 1 ml de 1,4-dioxano, y la solución de reacción se agitó a 80°C durante 26.6 horas. Después de la finalización de la reacción, 0.5 ml de ácido clorhídrico 6 N se añadió a la solución de reacción y la mezcla se agitó

en 50°C durante 8 horas. Después de la finalización de la reacción, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 4/1 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida. Se añadió n-hexano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 44 mg del compuesto del título como un polvo blanco (rendimiento: 45%).

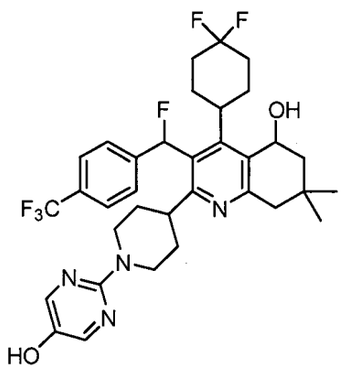
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{27}$ = -85° (C= 0.13, metanol).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.04 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 48 Hz), 5.12 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.72-4.61 (1H, m), 4.44-4.32 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.71-3.54 (1H, m), 2.91-2.57 (4H, m), 2.39-1.61 (15H, m), 1.15 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.70-0.56 (1H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 662 [M^+].

EJEMPLO 4

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



A 4.30 g (5.13 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-{1-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparado por un método similar al del ejemplo de referencia 12, se agregaron 14 ml de ácido clorhídrico concentrado, 36 ml de metanol y 40 ml de dioxano, y la solución de reacción se agitó a 70°C durante 1.5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en 200 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la cual se ha añadido 14 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 6N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 3/1-2/1

(V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida. Tolueno se añadió al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 2.60 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 78%).

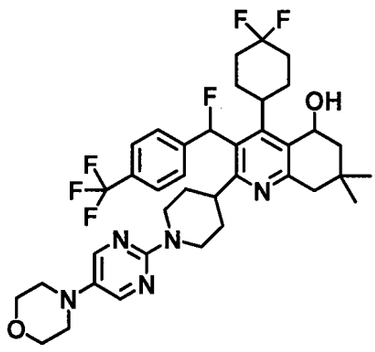
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{28}$ = -49° (C= 0.30, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 7.92 (2H, s), 7.66 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 47 Hz), 5.80 (1H, br s), 5.12 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.68-4.53 (1H, m), 4.39-4.23 (1H, m), 3.74-3.55 (1H, m), 2.93-2.50 (4H, m), 2.37-1.42 (15H, m), 1.10 (3H, s), 0.97 (3H, s), 0.65-0.52 (1H, m).

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

EJEMPLO 5

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



A una solución de 100 mg (0.120 mmol) de (-)-2-[1-(5-

bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 11, en 0.6 ml de tolueno, 21 mg (0.24 mmol) de morfolina, se añadieron 14 mg (0.048 mmol) de (2-bifenil)di-terc-butil fosfina, 23 mg (0.24 mmol) de terc-butóxido de sodio y 11 mg (0.012 mmol) de tris(dibencilideno acetone)dipaladio (0), y la solución de reacción se agitó a 60°C durante 50 minutos mientras se irradia con microondas utilizando un reactor de microondas (nombre del producto: Iniciador, fabricado por Biotage). Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 80/20-50/50 (V/V)] para proporcionar 89 mg de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-{1-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolina como un sólido color naranja (rendimiento: 88%).

A una solución de 89 mg (0.11 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-{1-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolina obtenida anteriormente en 1.8 ml de 1,4-dioxano, se

agregaron 0.9 ml de solución de cloruro de hidrógeno-1,4-dioxano 4N, y la solución de reacción se agitó a 50°C durante 5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se vertió en la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 70/30-50/50 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida. Se añadió n-hexano al sólido obtenido y se obtuvo la materia insoluble por filtración para proporcionar 63 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 83%).

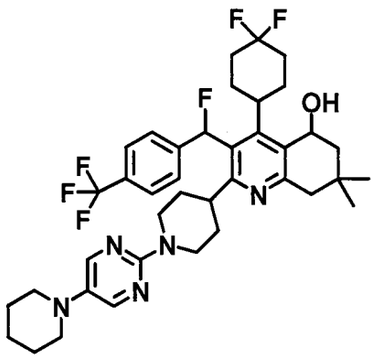
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{23}$ = -74° (C= 0.12, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.04 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 46 Hz), 5.15-5.08 (1H, m), 4.73-4.63 (1H, m), 4.44-4.35 (1H, m), 3.84 (4H, t, J = 5 Hz), 3.67-3.56 (1H, m), 2.96 (4H, t, J = 5 Hz), 2.84-2.59 (4H, m), 2.36-1.50 (15H, m), 1.15 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.67-0.59 (1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 717 [M^+].

EJEMPLO 6

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del primer paso del ejemplo 5 y ejemplo 7 excepto utilizando piperidina en lugar de morfolina y de 100 mg (0.120 mmol) de (-)-2-[1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 11, 41mg del compuesto del título se obtuvieron como un sólido color marrón claro (rendimiento: 48%).

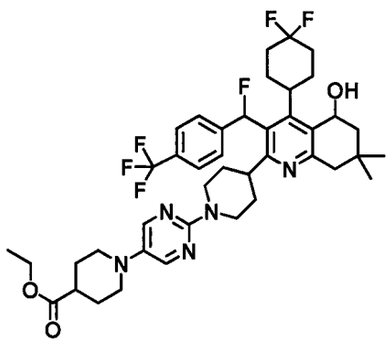
Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.06 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 48 Hz), 5.16-5.08 (1H, m), 4.71-4.60 (1H, m), 4.43-4.33 (1H, m), 3.68-3.56 (1H, m), 2.92 (4H, t, J = 5 Hz), 2.84-2.60 (4H, m), 2.36-1.48 (21H, m), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.67-0.59 (1H, m).

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{23}$ = -70° (C= 0.12, cloroformo).

Espectro de masa (FAB, m/z): 715 [M+].

EJEMPLO 7

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



A una solución de 98 mg (0.11 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-2-(1-{5-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 13, en 2 ml de etanol, se agregó 1 ml de solución de cloruro de hidrógeno/1,4-dioxano 4N, y la solución de reacción se agitó a 50°C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se vertió en la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía

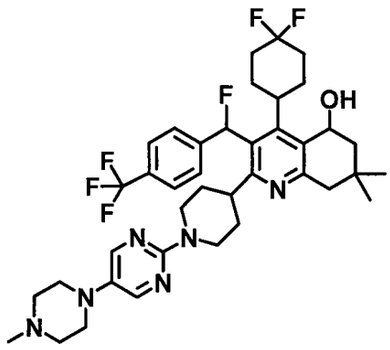
de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 90/10-60/40 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 69 mg del compuesto del título como un sólido color marrón claro (rendimiento: 81%).

Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.05 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 53 Hz), 5.15-5.08 (1H, m), 4.72-4.62 (1H, m), 4.44-4.34 (1H, m), 4.16 (2H, q, J = 7 Hz), 3.67-3.56 (1H, m), 3.34-3.25 (2H, m), 2.83-2.59 (6H, m), 2.41-1.52 (20H, m), 1.26 (3H, t, J = 7 Hz), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.66-0.60 (1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 787 [M^+].

EJEMPLO 8

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del primer paso del ejemplo 5 y ejemplo 7 excepto usando 1-metil piperazina en lugar de

morfolina, y de 120 mg (0.144 mmol) de (-)-2-[1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 11, 36 mg del compuesto del título se obtuvieron como un sólido amarillo claro (rendimiento: 34%).

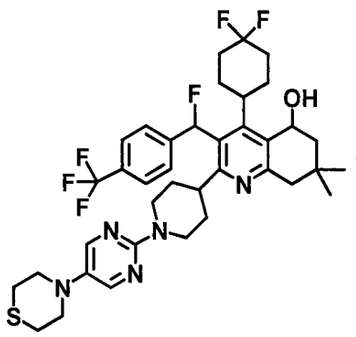
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{23}$ = -61° (C= 0.13, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.06 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 47 Hz), 5.18-5.06 (1H, m), 4.73-4.60 (1H, m), 4.46-4.33 (1H, m), 3.67-3.55 (1H, m), 3.01 (4H, t, J = 4 Hz), 2.91-2.49 (4H, m), 2.57 (4H, t, J = 4 Hz), 2.41-1.51 (15H, m), 2.34 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.69-0.58 (1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 730 [M^+].

EJEMPLO 9

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del ejemplo

referencia 13 y ejemplo 7 excepto usando tiomorfolina en lugar de éster etílico del ácido de isonipecótico, y de 120 mg (0.144 mmol) de (-)-2-[1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 11, 61 mg del compuesto del título se obtuvieron como un sólido blanco (rendimiento: 58%).

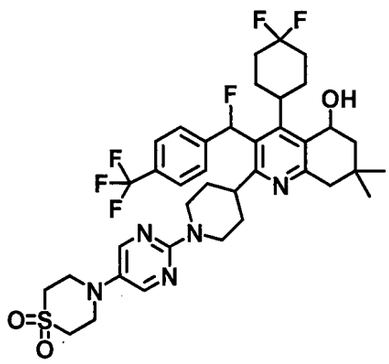
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{23}$ = -64° (C= 0.22, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.03 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 52 Hz), 5.15-5.07 (1H, m), 4.74-4.64 (1H, m), 4.46-4.36 (1H, m), 3.67-3.57 (1H, m), 3.22 (4H, t, J = 5 Hz), 2.84-2.58 (8H, m), 2.36-1.52 (15H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.67-0.60 (1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 733 [M^+].

EJEMPLO 10

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del ejemplo de referencia 13 y ejemplo 7 excepto usando 1,1-dióxido de tiomorfolina en lugar de éster etílico del ácido de isonipecótico y de 100 mg (0.120 mmol) de (-)-2-[1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 11, 54 mg del compuesto del título se obtuvieron como un sólido amarillo claro (rendimiento: 59%).

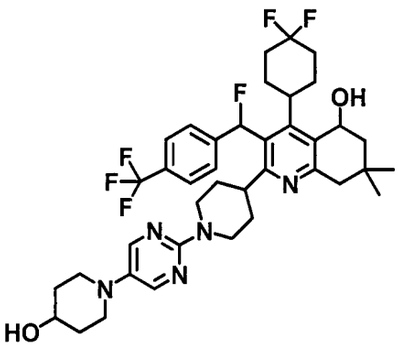
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{24}$ = -67° (C= 0.22, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.08 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 44 Hz), 5.16-5.08 (1H, m), 4.76-4.66 (1H, m), 4.48-4.38 (1H, m), 3.68-3.57 (1H, m), 3.51 (4H, t, J = 5 Hz), 3.16 (4H, t, J = 5 Hz), 2.84-2.58 (4H, m), 2.36-1.52 (15H, m), 1.15

(3H, s), 1.01 (3H, s), 0.67-0.59 (1H, m).

EJEMPLO 11

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



Se realizan reacciones similares a las del ejemplo de referencia 13 y ejemplo 7 excepto utilizando 4-hidroxi piperidina y 1,2-dimetoxietano en lugar de éster etílico del ácido isonipecótico y tolueno, y de 150 mg (0.180 mmol) de (-)-2-[1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 11, 55 mg del compuesto del título se obtuvieron como un sólido amarillo claro (rendimiento: 42%).

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{25}$ = -58° (C= 0.14, cloroformo).

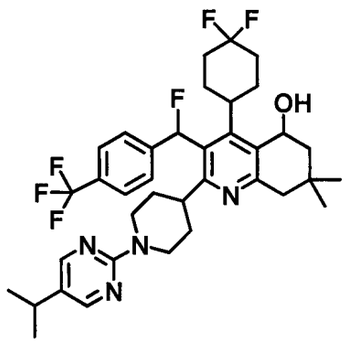
Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.06 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 47 Hz), 5.16-5.07 (1H, m), 4.72-4.61 (1H, m), 4.44-4.34 (1H, m), 3.86-3.74 (1H, m), 3.69-3.56

(1H, m), 3.29-3.20 (2H, m), 2.86-2.58 (6H, m), 2.36-1.48 (20H, m), 1.15 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.68-0.58 (1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 731 [M^+].

EJEMPLO 12

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



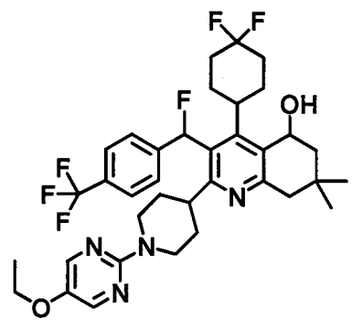
Se realizaron reacciones similares a las del primer paso del ejemplo 2 y ejemplo 38 excepto usando 2-cloro-5-(propan-2-il)pirimidina en lugar de 5-bromo-2-cloropirimidina y de 96 mg (0.14 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 10, 47 mg del compuesto del título se obtuvieron como un sólido blanco (rendimiento: 50%).

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.14 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 45 Hz), 5.12 (1H, q, J = 6 Hz), 4.80-4.69 (1H, m), 4.52-4.41 (1H, m), 3.68-3.56 (1H, m), 2.84-2.58

(4H, m), 2.34-2.05 (6H, m), 1.97-1.48 (10H, m), 1.20 (6H, d, J = 7 Hz), 1.15 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.67-0.58 (1H, m).

EJEMPLO 13

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



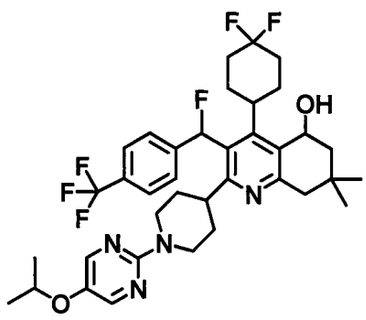
A una solución de 50 mg (0.077 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un método similar al del ejemplo 4, en 1.0 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 75 mg (0.23 mmol) de carbonato de cesio y 12 μl (0.15 mmol) de yoduro de etilo, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en capa fina

preparativa [n-hexano/acetato de etilo = 70/30 (V/V)] para proporcionar 45 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 85%).

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.03 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 47 Hz), 5.12 (1H, q, J = 6 Hz), 4.71-4.59 (1H,m), 4.43-4.32 (1H, m), 3.97 (2H, q, J = 7 Hz), 3.68-3.55 (1H, m), 2.85-2.58 (4H, m), 2.36-2.02 (6H, m), 2.00-1.56 (9H, m), 1.37 (3H, t, J = 7 Hz), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.67-0.58 (1H, m).

EJEMPLO 14

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



Se realizaron reacciones similares a las del ejemplo 13 excepto usando yoduro de isopropilo en lugar de yoduro de etilo y ajustando la temperatura de reacción a 50°C y de 60 mg (90 μmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un método similar al del ejemplo 4, 54 mg del compuesto del título se

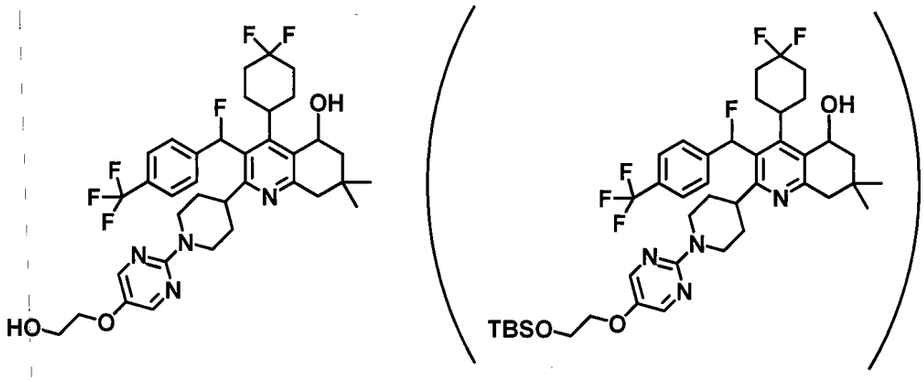
obtuvieron como un sólido blanco (rendimiento: 90%).

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{24}$ = -68° (C= 0.26, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.01 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 46 Hz), 5.12 (1H, q, J = 6 Hz), 4.73-4.61 (1H, m), 4.46-4.33 (1H, m), 4.25 (1H, septet, J = 6 Hz), 3.70-3.56 (1H, m), 2.91-2.58 (4H, m), 2.36-2.04 (6H, m), 2.00-1.59 (9H, m), 1.29 (6H, d, J = 6 Hz), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.70-0.57 (1H, m).

EJEMPLO 15

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



Se realizaron reacciones similares a las del ejemplo 13 excepto usando (2-bromometoxi)(terc-butil)dimetilsilano en lugar de yoduro de etilo y ajustando la temperatura de reacción a 50°C y de 61 mg (94 μmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol,

que se preparó por un método similar al del ejemplo 4, se obtuvieron 68 mg de 2-{1-[5-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.

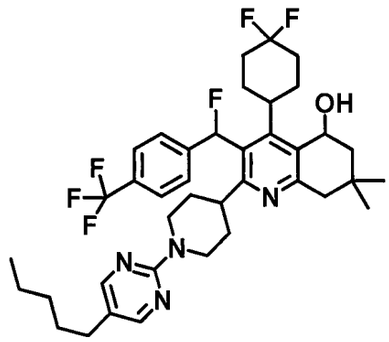
A una solución de 68 mg (84 μmol) de 2-{1-[5-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol obtenido anteriormente en 0.5 ml de tetrahidrofurano, se añadió 0.13 ml (0.13 mmol) de solución de fluoruro de tetrabutil amonio/tetrahidrofurano 1N, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en capa fina preparativa [n-hexano/acetato de etilo = 50/50 (V/V)] para proporcionar 52 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 89%).

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{24}$ = -70° (C= 0.17, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.06 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 47 Hz), 5.12 (1H, q, J = 7 Hz), 4.72-4.63 (1H, m), 4.44-4.33 (1H, m), 4.02 (2H, t, J = 5 Hz), 3.92 (2H, brs), 3.68-3.56 (1H, m), 2.84-2.58 (4H, m), 2.39-1.54 (16H, m), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.70-0.58 (1H, m).

EJEMPLO 16

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del primer paso del ejemplo 2 y ejemplo 38 excepto utilizando 2-cloro-5-pentil pirimidina en lugar de 5-bromo-2-cloropirimidina, y de 100 mg (0.148 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 10, 95 mg del compuesto del título se obtuvieron como un sólido blanco (rendimiento: 91%).

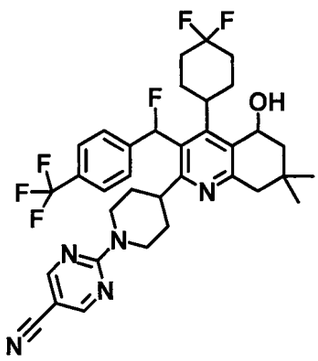
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{24}$ = -71° (C= 0.17, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.08 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 46 Hz), 5.12 (1H, q, J = 6 Hz), 4.82-4.68 (1H, m), 4.53-4.41 (1H, m), 3.68-3.55 (1H, m), 2.94-2.58 (4H, m), 2.45-1.48 (19H, m), 1.36-1.21 (4H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.88 (3H, t, J = 7 Hz), 0.70-0.57 (1H, m).

Espectro de masa (ES, m/z): 703 [M^+].

EJEMPLO 17

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del primer paso del ejemplo 2 y ejemplo 38 excepto utilizando 2-cloropirimidina-5-carbonitrilo, que se sintetizó por el método descrito en A. Takamizawa et al., Journal of Organic Chemistry, 1964, Vol. 29, pp. 1740-1742, en lugar de 5-bromo-2-cloropirimidina y de 78 mg (0.12 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 10, 60 mg del compuesto del título se obtuvieron como un sólido blanco (rendimiento: 79%).

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{24}$ = -81° (C= 0.21, cloroformo).

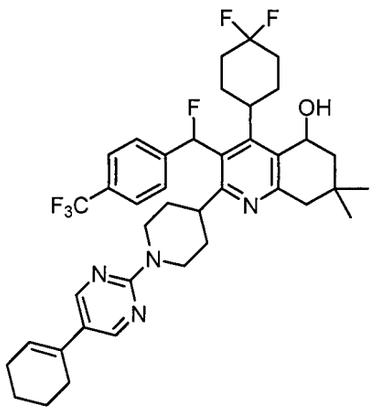
Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.42 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 47 Hz), 5.21-5.07 (1H, m), 4.95-4.82 (1H, m), 4.68-4.54 (1H, m), 3.71-3.55 (1H, m), 2.93-2.74 (3H, m), 2.63 (1H, d, J = 17 Hz), 2.38-1.59 (15H, m), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s),

0.77-0.62 (1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 658 [$(M+1)^+$].

EJEMPLO 18

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



A 78 mg (0.094 mmol) de 2-{1-[5-(ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 18, 0.4 ml de ácido clorhídrico 6N y 2 ml de dioxano se añadieron, y la solución de reacción se agitó a 80°C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo

obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 95/5-80/20 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida. Etil éter se añadió al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 45 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 67%).

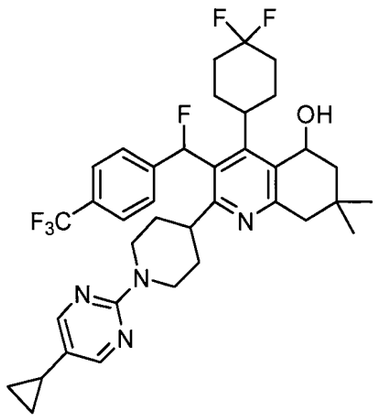
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{25}$ = -110° (C= 0.050, metanol).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 8.27 (2H, s), 7.66 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.99-5.93 (1H, m), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.84-4.70 (1H, m), 4.55-4.42 (1H, m), 3.72-3.56 (1H, m), 2.93-2.54 (4H, m), 2.38-1.55 (23H, m), 1.13 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.69-0.57 (1H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 712 [M^+].

EJEMPLO 19

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



A una solución de 100 mg (0.12 mmol) de (-)-2-[1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparado por un método similar al del ejemplo de referencia 11, en 1.2 ml de tolueno, 31 mg (0.36 mmol) de ácido ciclopropilborónico, 0.1 ml de agua y 127 mg (0.60 mmol) de tripotasio de fosfato se agregaron y después 38 μl (0.024 mmol) de la solución de ciclohexilfosfina-tolueno al 20% y 3.0 mg (0.012 mmol) de acetato de paladio se añadieron bajo una atmósfera de gas argón, y la solución de reacción se agitó a 100°C durante 6.8 horas. Después de la agitación con calentamiento, 38 μl (0.024 mmol) de la solución de ciclohexilfosfina-tolueno al 20%, se agregaron 3.0 mg (0.012 mmol) de acetato de paladio y 10 mg (0.12 mmol) de ácido ciclopropilborónico y la solución de reacción se agitó a 100°C durante

3.5 horas. Después de agitación con calentamiento, 11 mg (0.024 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y 7.0 mg (0.012 mmol) de bis(dibencilideno acetona)paladio (0) se añadieron y la solución de reacción se agitó adicionalmente a 100°C por 5.5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = (V/V) 95/5-70/30] dos veces y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida.

A 25 mg del residuo obtenido, 1 ml de 1,4-dioxano y 50 μl de ácido clorhídrico 6N se añadieron, y la solución de reacción se agitó a 60°C durante 1.5 horas, a temperatura ambiente durante 13 horas y además a 60°C durante 5 horas. Después de agitación con calentamiento, 50 μl de ácido clorhídrico 6N se añadió a esto y la solución de reacción se agitó adicionalmente a 60°C durante 3.5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 95/5-70/30 (V/V)] y la fracción incluyendo

el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida. Diisopropil éter y n-hexano se añadieron al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 22 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 27%).

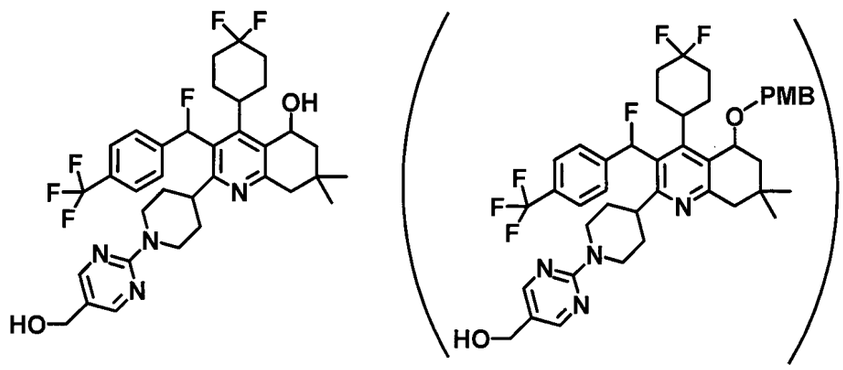
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{25}$ = -76° (C= 0.045, metanol).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 8.04 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 48 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.78-4.66 (1H, m), 4.48-4.38 (1H, m), 3.72-3.56 (1H, m), 2.89-2.55 (4H, m), 2.36-1.55 (16H, m), 1.13 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.89-0.83 (2H, m), 0.67-0.50 (3H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 672 [M^+].

EJEMPLO 20

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



A una solución de 94 mg (0.12 mmol) de 4-(4,4-

difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 16, en 0.6 ml de etanol, se añadió 5.0 mg (0.13 mmol) de borohidruro de sodio, y la solución de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, solución acuosa saturada de cloruro de amonio se vertió en la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 100/0-60/40 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 89 mg de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-[5-(hidroximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina.

A 89 mg (0.11 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-[5-(hidroximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina obtenida anteriormente, 0.5 ml de 1,4-dioxano, 0.5 ml de agua y 0.5 ml de solución de cloruro de hidrógeno-1,4-dioxano 4N se añadieron, y la solución de reacción se agitó a 50°C durante 6 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa

orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 100/0-50/50 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 41 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 54%).

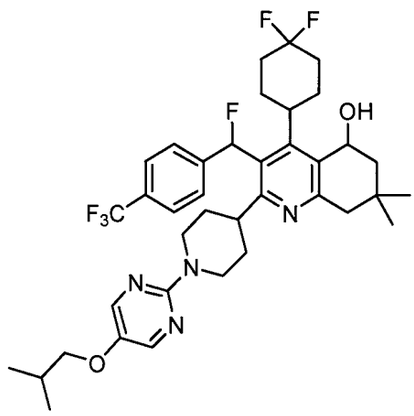
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{24}$ = -81° (C= 0.15, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.23 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 46 Hz), 5.16-5.06 (1H, m), 4.84-4.74 (1H, m), 4.56-4.44 (1H, m), 4.46 (2H, s), 3.71-3.54 (1H, m), 2.88-2.69 (3H, m), 2.63 (1H, d, J = 17 Hz), 2.37-1.50 (16H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.70-0.57 (1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 663 [$(M+1)^+$].

EJEMPLO 21

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



A una solución de 55 mg (0.085 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un método similar al del ejemplo 4, en 1 ml de tetrahidrofurano, 33 mg (0.10 mmol) de carbonato de cesio y 11 µl (0.094 mmol) de 1-yodo-2-metil propano se agregaron, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a 50°C durante 3 horas y además a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de la agitación a temperatura ambiente, se agregaron 50 µl (0.43 mmol) de 1-yodo-2-metil propano y 50 mg (0.15 mmol) de carbonato de cesio y la solución de reacción se agitó a 70°C durante 9 horas. Después de agitación con calentamiento, se agregaron adicionalmente 50 µl (0.43 mmol) de 1-yodo-2-metil propano y 100 mg (0.31 mmol) de carbonato de cesio y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente

durante 14.5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 95/5-70/30 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida. Se añadió n-hexano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 41 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 68%).

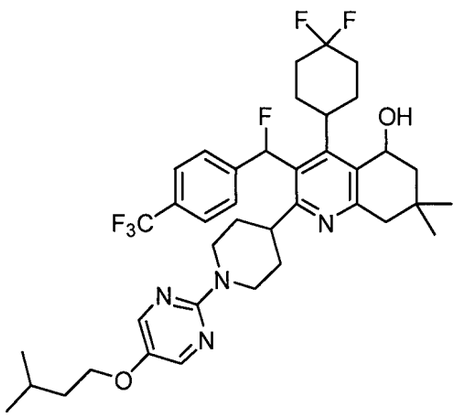
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{27}$ = -65° (C= 0.15, metanol).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 8.01 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.71-4.59 (1H, m), 4.41-4.30 (1H, m), 3.70-3.57 (1H, m), 3.67 (2H, d, J = 7 Hz), 2.88-2.55 (4H, m), 2.37-1.57 (16H, m), 1.13 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.99 (6H, d, J = 7 Hz), 0.66-0.55 (1H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 704 [M^+].

EJEMPLO 22

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



Se realizaron reacciones similares a las del ejemplo 21 excepto usando 62 µl (0.47 mmol) de 1-yodo-3-metilbutano en lugar de 1-yodo-2-metilpropano y de 55 mg (0.085 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un método similar al del ejemplo 4, 40 mg del compuesto del título se obtuvieron como un sólido blanco (rendimiento: 65%).

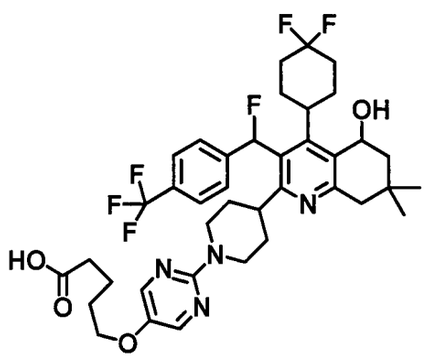
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{27}$ = -69° (C= 0.18, metanol).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 8.01 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 48 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.70-4.59 (1H, m), 4.42-4.30 (1H, m), 3.93 (2H, t, J = 7 Hz), 3.72-3.56 (1H, m), 2.86-2.55 (4H, m), 2.37-1.56 (18H, m), 1.13 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.94 (6H, d, J = 7 Hz), 0.67-0.57 (1H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 718 [M^+].

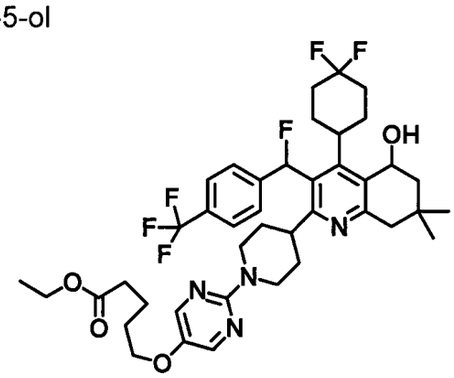
EJEMPLO 23

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



(23-1)

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

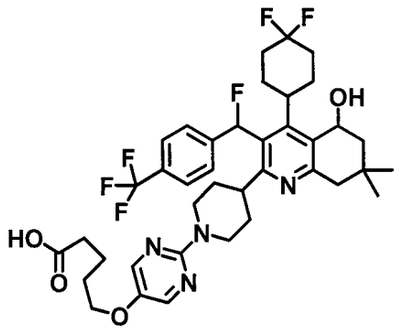


Se realizaron reacciones similares a aquellas del ejemplo 13 excepto usando 5-bromovalerato de etilo en lugar de yoduro de etilo, y de 85

mg (0.13 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un método similar al del ejemplo 10, se obtuvo el compuesto del título crudo. La cantidad total del compuesto obtenido se utilizó en el ejemplo (23-2).

(23-2)

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



A (-)-2-{1-[5-(4-etoxicarbonilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol crudo obtenido en el ejemplo (23-1), se agregaron 2 ml de tetrahidrofurano, 2 ml de etanol y 1 ml (1.00 mmol) de solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, ácido clorhídrico 1N se vertió en la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo y la solución de reacción se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica

se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento [YMC-pack ODS-A, acetonitrilo/solución acuosa de ácido acético al 0.1% y trietilamina al 0.1% = 85/15 (V/V)] para proporcionar 63 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento en dos pasos: 64%).

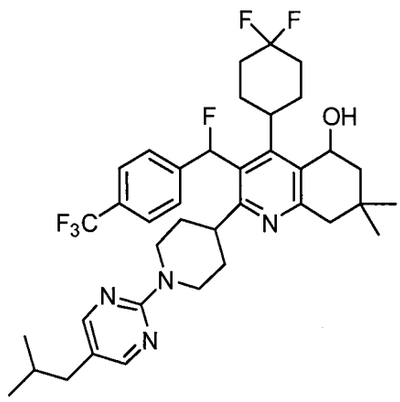
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{24}$ = -92° (C= 0.13, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.01 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 48 Hz), 5.12 (1H, t, J = 5 Hz), 4.68-4.59 (1H, m), 4.40-4.30 (1H, m), 3.95-3.85 (2H , m), 3.67-3.55 (1H, m), 2.86-2.58 (4H, m), 2.46-1.58 (21H, m), 1.14 (3H ,s), 1.00 (3H, s), 0.67-0.56 (1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 749 [$(M+1)^+$].

EJEMPLO 24

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



A una solución de 70 mg (0.085 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(1-hidroxi-2-metilpropil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 19, en 5 ml de diclorometano, se agregaron 2 ml de trietil silano y 1 ml de ácido trifluoroacético y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 41 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a la cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 95/5-85/15 (V/V)] y la fracción incluyendo

el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida. Se añadió n-hexano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 16 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 27%).

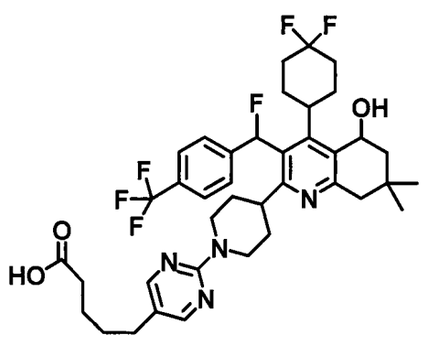
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{24}$ = -88° (C= 0.050, metanol).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 8.05 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.80-4.68 (1H, m), 4.51-4.39 (1H, m), 3.72-3.55 (1H, m), 2.88-2.55 (4H, m), 2.37-1.49 (18H, m), 1.13 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.88 (6H, d, J = 7 Hz), 0.68-0.57 (1H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 688 [M^+].

EJEMPLO 25

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del primer paso del ejemplo 2, ejemplo 38 y ejemplo (23-2), y de 100 mg (0.148 mmol) de (-)-4-

(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 10, 79 mg del compuesto del título se obtuvieron como un sólido blanco (rendimiento: 73%).

5-(2-Cloropirimidin-5-il)pentanoato de metilo, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 20, se usó en lugar de 5-bromo-2-cloropirimidina en el paso correspondiente al primer paso del ejemplo 2.

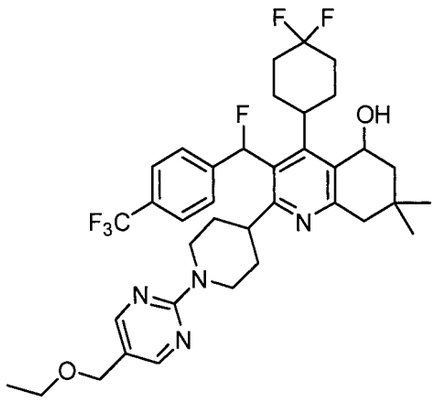
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{25}$ = -68° (C= 0.14, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.09 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 47 Hz), 5.15-5.08 (1H, m), 4.78-4.68 (1H, m), 4.50-4.40 (1H, m), 3.67-3.57 (1H, m), 2.84-2.59 (4H, m), 2.47-1.49 (23H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.67-0.59 (1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 733[$(M+1)^+$].

EJEMPLO 26

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



A una solución de 68 mg (0.085 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-2-{1-[5-(etoximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 21, en 1 ml de diclorometano, 46 µl de anisol y 130 µl de ácido trifluoroacético se agregaron, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 19 horas. Luego, se agregó adicionalmente 100 µl de ácido trifluoroacético y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo

obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 98/2-70/30 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida. Se añadió n-hexano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 34 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 58%).

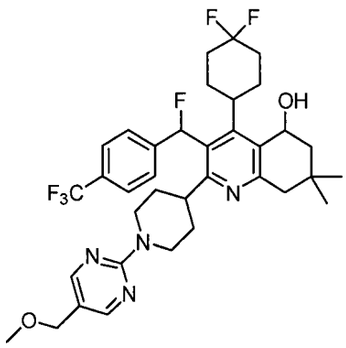
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{24}$ = -65° (C= 0.055, metanol).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 8.20 (2H, s), 7.66 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.12 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.84-4.74 (1H, m), 4.55-4.44 (1H, m), 4.25 (2H, s), 3.71-3.56 (1H, m), 3.47 (2H, q, J = 7 Hz), 2.91-2.55 (4H, m), 2.36-1.55 (15H, m), 1.17 (3H, t, J = 7 Hz), 1.13 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.68-0.58 (1H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 690 [M^+].

EJEMPLO 27

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del ejemplo 24

excepto usando 42 mg (0.053 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-{1-[5-(metoximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 22 en lugar de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(1-hidroxi-2-metilpropil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina para proporcionar 34 mg del compuesto del título como una espuma (rendimiento: 96%).

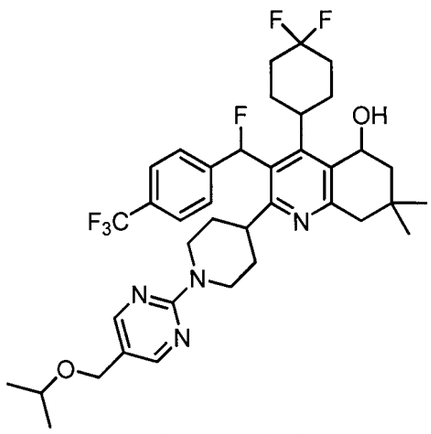
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{24}$ = -82° (C= 0.090, metanol).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 8.19 (2H, s), 7.66 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.86-4.74 (1H, m), 4.56-4.45 (1H, m), 4.20 (2H, s), 3.72-3.56 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.90-2.55 (4H, m), 2.37-1.48 (15H, m), 1.13 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.68-0.58 (1H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 676 [M^+].

EJEMPLO 28

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del ejemplo 26 excepto utilizando 54 mg (0.065 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(propan-2-iloxi)metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 23 en lugar de 4-(4,4-difluorociclohexil)-2-{1-[5-(etoximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina para proporcionar 31 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 67%).

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{24}$ = -92° (C= 0.050, metanol).

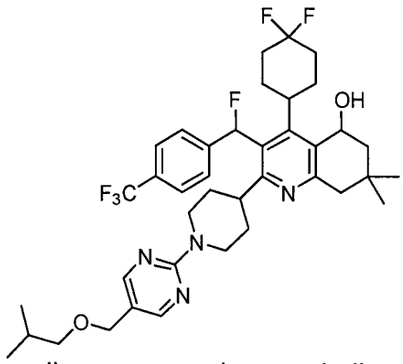
Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 8.19 (2H, s), 7.66 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.83-4.72 (1H, m), 4.56-4.43 (1H, m), 4.25 (2H, s), 3.72-3.56 (1H, m),

3.63 (1H, dq, J = 6, 6 Hz), 2.92-2.54 (4H, m), 2.38-1.44 (15H, m), 1.15 (6H, d, J = 6 Hz), 1.13 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.67-0.57 (1H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 704 [M^+].

EJEMPLO 29

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del ejemplo 26 excepto usando 59 mg (0.070 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(2-metilpropoxi)metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 24 en lugar de 4-(4,4-difluorociclohexil)-2-{1-[5-(etoximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina para proporcionar 35 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 69%).

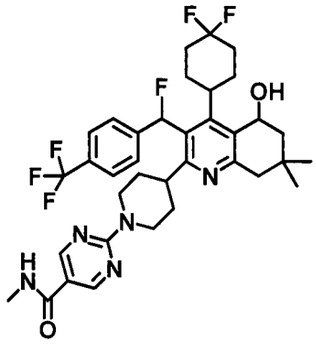
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{24}$ = -110° (C= 0.050, metanol).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 8.20 (2H, s), 7.66 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.84-4.74 (1H, m), 4.56-4.45 (1H, m), 4.25 (2H, s), 3.71-3.57 (1H, m), 3.17 (2H, d, J = 7 Hz), 2.89-2.55 (4H, m), 2.36-1.56 (16H, m), 1.13 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.88 (6H, d, J = 7 Hz), 0.67-0.57 (1H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 718 [M^+].

EJEMPLO 30

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del ejemplo 38, y de la cantidad total del producto crudo de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-{1-[5-(metilcarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó en el ejemplo de referencia 25, 28 mg del compuesto del título se obtuvieron como un sólido blanco (rendimiento: 54%).

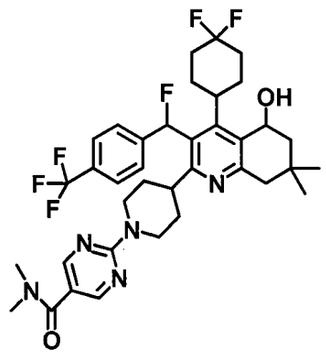
Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.60 (2H, s), 7.64

(2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 46 Hz), 5.89 (1H, br s), 5.15-5.08 (1H, m), 4.92-4.84 (1H, m), 4.65-4.56 (1H, m), 3.69-3.59 (1H, m), 2.97 (3H, d, J = 5 Hz), 2.89-2.47 (4H, m), 2.35-1.55 (15H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.70-0.62 (1H, m).

Espectro de masa (ES, m/z): 690 [M^+].

EJEMPLO 31

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del segundo paso del ejemplo de referencia 25 y ejemplo 38 excepto usando solución acuosa de dimetilamina en lugar de solución acuosa de metilamina y de 70 mg de producto crudo de 2-[1-(5-carboxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó en el primer paso del ejemplo de referencia 25, 30 mg del compuesto del título se obtuvieron como un sólido blanco (rendimiento: 56%).

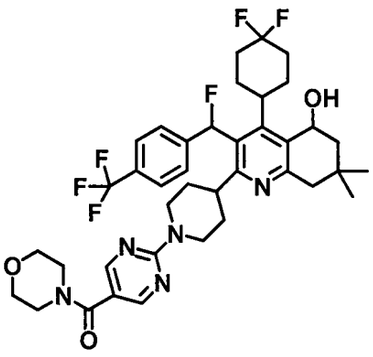
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{25}$ = -87° (C= 0.12, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.40 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.15-5.09 (1H, m), 4.91-4.82 (1H, m), 4.62-4.55 (1H, m), 3.67-3.59 (1H, m), 3.08 (6H, s), 2.93-2.60 (4H, m), 2.35-1.54 (15H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.69-0.62 (1H, m).

Espectro de masa (ES, m/z): 704 [M^+].

EJEMPLO 32

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas de la segunda etapa del ejemplo de referencia 25 y ejemplo 38 excepto usando morfolina en lugar de solución acuosa de metilamina y de 70 mg de producto crudo de 2-[1-(5-carboxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó en el primer paso del ejemplo de

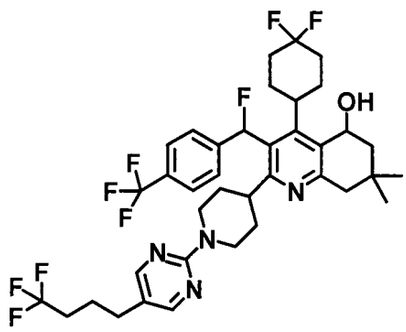
referencia 25, 27 mg del compuesto del título se obtuvieron como un sólido blanco (rendimiento: 49%).

Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.37 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.12 (1H, q, J = 6 Hz), 4.90-4.82 (1H, m), 4.63-4.54 (1H, m), 3.78-3.54 (9H, m), 2.90-2.59 (4H, m), 2.36-1.56 (15H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.70-0.61 (1H, m).

Espectro de masa (ES, m/z): 746 [M^+].

EJEMPLO 33

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del primer paso del ejemplo 2 y ejemplo 38 excepto usando 2-cloro-5-(4,4,4-trifluorobutil) pirimidina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 26, en lugar de 5-bromo-2-cloropirimidina y de 70 mg (0,10 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que

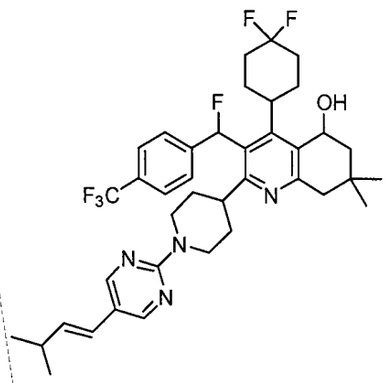
se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 10, 45 mg del título compuesto se obtuvieron como un sólido blanco (rendimiento: 61%).

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.09 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 45 Hz), 5.17-5.07 (1H, m), 4.81-4.71 (1H, m), 4.53-4.43 (1H, m), 3.68-3.57 (1H, m), 2.85-2.58 (4H, m), 2.47 (2H, t, J = 7 Hz), 2.37-1.59 (19H, m), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.68-0.59 (1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 743 [$(M+1)^+$].

EJEMPLO 34

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



A una solución de 118 mg (0.141 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(1-hidroxi-3-metilbutil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de

referencia 27, en 2 ml de 1,4-dioxano, se añadió 2 ml de ácido clorhídrico 2N y la solución de reacción se agitó en 100°C durante 3.5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 92/8-88/12 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 72 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 73%).

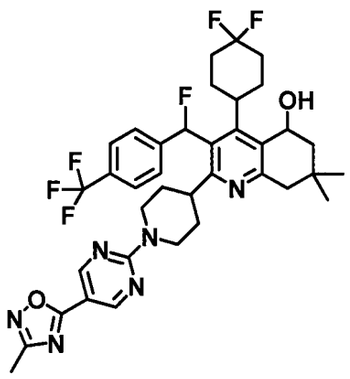
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{24}$ = -89° (C= 0.15, metanol).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 8.24 (2H, s), 7.66 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 47 Hz), 6.11 (1H, d, J = 16 Hz), 6.02 (1H, dd, J = 16, 6 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.85-4.71 (1H, m), 4.56-4.41 (1H, m), 3.73-3.56 (1H, m), 2.89-2.54 (4H, m), 2.49-1.55 (16H, m), 1.13 (3H, s), 1.06 (6H, d, J = 7 Hz), 0.99 (3H, s), 0.69-0.57 (1H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 700 [M^+].

EJEMPLO 35

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



A 96 mg de (0.12 mmol) de 2-[1-(5-carboxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del primer paso del ejemplo de referencia 25, 3 ml de acetonitrilo, 2 ml de tetrahidrofurano, 27 mg (0.36 mmol) de N-hidroxiacetamidina, 58 mg (0.30 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 50 µl (0.36 mmol) de trietilamina y 41 mg (0.30 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol se agregaron, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0.1 N, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio en orden y se secó con sulfato de sodio anhidro, y luego el

solvente se destiló bajo presión reducida.

El producto crudo obtenido se disolvió en 2 ml de N,N-dimetilacetamida y la solución de reacción se agitó a 120°C por 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 97/3-4/1 (V/V)] y la fracción que incluye el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 57 mg (0.068 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-{1-[5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolina.

Se realizaron reacciones similares a las del ejemplo 38, de 57 mg (0.068 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-{1-[5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolina obtenida anteriormente para proporcionar el compuesto del título 35 mg como un sólido blanco (rendimiento: 72%).

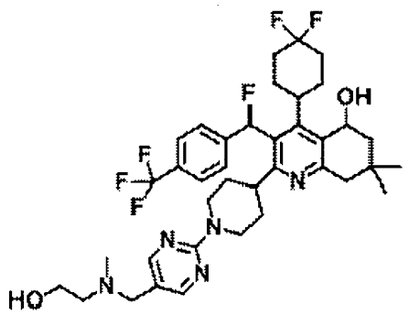
Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.87 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.16-5.08 (1H, m), 4.99-4.90 (1H, m), 4.73-4.63 (1H, m), 3.69-3.57 (1H, m), 2.90-2.58

(4H, m), 2.43 (3H, s), 2.36-2.06 (6H, m), 1.98-1.58 (9H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.73-0.64 (1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 715 [$(M+1)^+$].

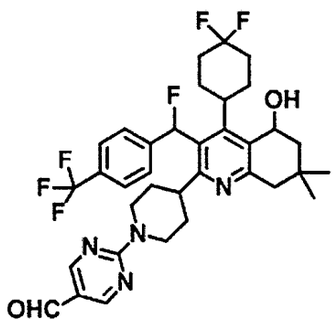
EJEMPLO 36

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



(36-1)

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

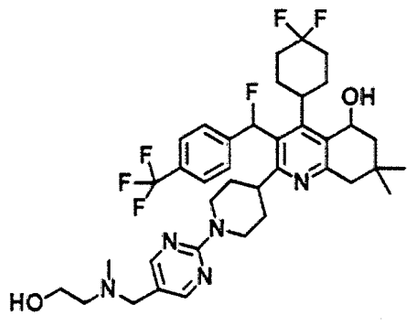


Se realizaron las reacciones similares a aquellas del ejemplo 38, a partir de 410 mg (0.525 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-

(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 16 para proporcionar 309 mg (0.468 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.

(36-2)

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



A una solución de 70 mg (0.11 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formil pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol obtenido en el ejemplo (36-1) en 1.0 ml de tetrahidrofurano, 6.1 µl (0.11 mmol) de ácido acético, 26 µl (0.32 mmol) de 2-(metilamino)etanol y 68 mg (0.32 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio se añadieron, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la finalización de la

reacción, la solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se agregó a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con diclorometano. Se secó la capa orgánica con sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a la cromatografía de columna en gel de sílice [diclorometano/metanol/ solución acuosa de 28% de amoniaco= 95/4.75/0.25-80/19/1 (V/V/V)] para proporcionar 68 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 89%).

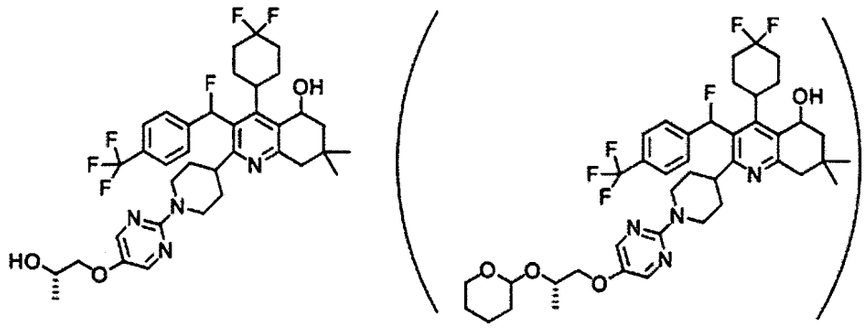
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{25}$ = -80°C (C=0.11, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.15 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 49 Hz), 5.16-5.09 (1H, m), 4.83-4.74 (1H, m), 4.55-4.47 (1H, m), 3.68-3.57 (3H, m), 3.38 (2H, s), 2.94-2.60 (5H, m), 2.57 (2H, t, J = 5 Hz), 2.37-1.56 (15H, m), 2.20 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.68-0.61 (1H, m).

Espectro de masa (ES, m/z): 720 [M^+].

EJEMPLO 37

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



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

A una solución de 49 mg (62 μmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-(5-{[(2S)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol

obtenido anteriormente en 1.0 ml de metanol, 0.1 mg (0.6 μmol de monohidrato de ácido p-toluenosulfónico se añadió, y la solución de reacción se agitó a 60°C por 2 horas. Después de la finalización de la reacción, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se agregó a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y secada con sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a la cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 9/1-3/2 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 41 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 93%).

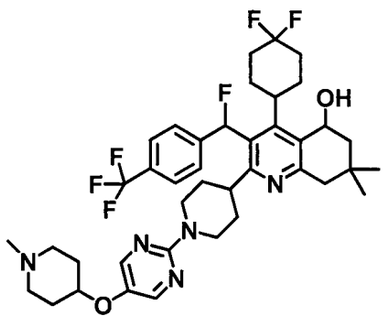
Rotación óptica específica: $[\alpha]D^{24}$= -64° (C= 0.24, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.04 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 47 Hz), 5.12 (1H, q, J = 6 Hz), 4.71-4.63 (1H, m), 4.42-4.35 (1H, m), 4.18-4.10 (1H, m), 3.86 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 3.73 (1H, dd, J = 8, 9 Hz), 3.67-3.58 (1H, m), 2.91-2.62 (4H, m), 2.37-1.59 (16H, m), 1.25 (3H, d, J = 6 Hz), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.67-0.59 (1H, m).

Espectro de masa (ES, m/z): 707 [M^+].

EJEMPLO 38

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



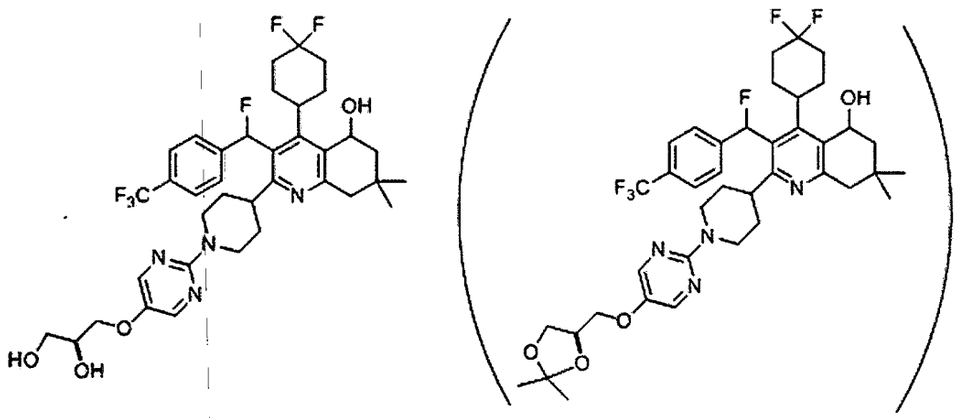
A una solución de 86 mg (99 μmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(1-metil piperidin-4-il)oxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 29, en 1.0 ml de diclorometano, 0.2 ml de anisol y 0.2 ml de ácido trifluoroacético se agregaron y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la finalización de la reacción, el solvente en la solución de reacción y el ácido trifluoroacético se destilaron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice [diclorometano/metanol/28% de amoniaco acuoso = 100/0/0-90/9.5/0.5 (V/V/V)] y cromatografía de capa fina [diclorometano/metanol/28%de amoniaco acuoso = 90/9.5/0.5 (V/V/V)] para proporcionar 12 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 17%).

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.03 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 46 Hz), 5.17-5.06 (1H, m), 4.73-4.62 (1H, m), 4.45-4.34 (1H, m), 4.06-3.92 (1H, m), 3.70-3.56 (1H, m), 2.88-2.57 (6H, m), 2.38-1.53 (21H, m), 2.28 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.69-0.59 (1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 746 [$(M+1)^+$].

EJEMPLO 39

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



A una solución de 389 mg (0.600 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un método similar al del ejemplo 4, en 3 ml de 1-metil-2-pirrolidona, 489 mg (1.50 mmol) de carbonato de cesio y 344 mg (1.20 mmol) de sulfonato de (S)-

(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil p-tolueno se añadieron, y la solución de reacción se agitó en 70°C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, agua y acetato de etilo se vertieron en la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a la cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 95/5-50/50 (V/V)] y la fracción que incluye el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 400 mg (0.524 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol como un sólido blanco.

A 400 mg (0.524 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol obtenido anteriormente, 5.2 ml de metanol y 1.3 ml de ácido clorhídrico 2N se añadió, y la solución de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, 1.3 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, solución acuosa saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo se vertieron en la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y secada con sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se

destiló bajo presión reducida. Se añadió n-hexano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 307 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 71%).

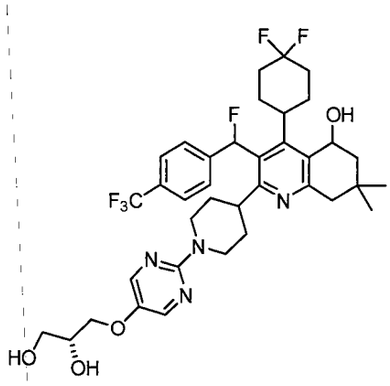
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{27}$ = -72° (C= 0.12, metanol).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 8.05 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.72-4.60 (1H, m), 4.43-4.31 (1H, m), 4.07-3.90 (3H, m), 3.76 (1H, ddd, J = 11, 6, 4 Hz), 3.67 (1H, dt, J = 11, 5 Hz), 3.64-3.57 (1H, m), 2.85-2.56 (4H, m), 2.51 (1H, d, J = 5 Hz), 2.36-1.58 (16H, m), 1.13 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.67-0.57 (1H, m).

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

EJEMPLO 40

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del ejemplo 39

excepto que se usa sulfonato de (R)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil p-tolueno en lugar de sulfonato de (S)-(-)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetil p-tolueno para proporcionar 252 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 58%).

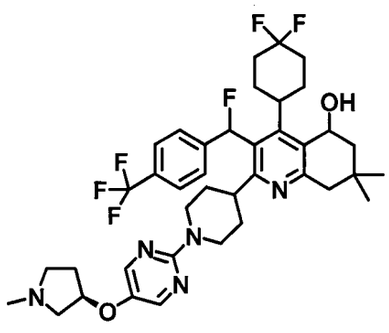
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{27}$ = -102° (C= 0.14, metanol).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 8.05 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.72-4.60 (1H, m), 4.43-4.31 (1H, m), 4.07-3.90 (3H, m), 3.76 (1H, ddd, J = 11, 6, 4 Hz), 3.67 (1H, dt, J = 11, 6 Hz), 3.64-3.57 (1H, m), 2.86-2.56 (4H, m), 2.52 (1H, d, J = 4 Hz), 2.35-1.57 (16H, m), 1.13 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.68-0.56 (1H, m).

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

EJEMPLO 41

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



Se realizaron reacciones similares a las del ejemplo de

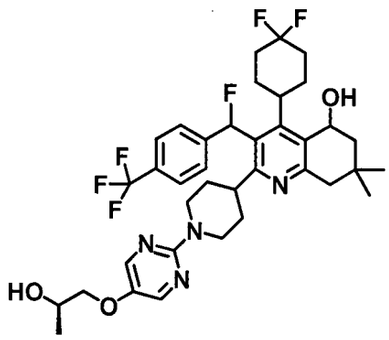
referencia 29 y el ejemplo 38 excepto utilizando 2-cloro-5-{[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}pirimidina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 30, en lugar de 2-cloro-5-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi] pirimidina, y de 100 mg (0.155 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 10, 58 mg del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento: 44%).

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.99 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 48 Hz), 5.16-5.06 (1H, m), 4.72-4.57 (2H, m), 4.43-4.31 (1H, m), 3.70-3.55 (1H, m), 2.90-2.57 (6H, m), 2.47-1.57 (19H, m), 2,38 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.70-0.58 (1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 732 [$(M+1)^+$].

EJEMPLO 42

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



Se realizaron las reacciones similares a aquellas del ejemplo 37 excepto para usar 4-metilbencenosulfonato de (2R)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propilo, que se sintetizó por el método descrito en B. A. Jones et al., Journal of Heterocyclic Chemistry, 1982, Vol. 19, pp. 551-556, en lugar de 4-metilbencenosulfonato de (2S)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propilo, y de 50 mg (77 μmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un método similar al del ejemplo 4, 39 mg del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento: 71%).

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{24}$ = -80° (C= 0.14, cloroformo).

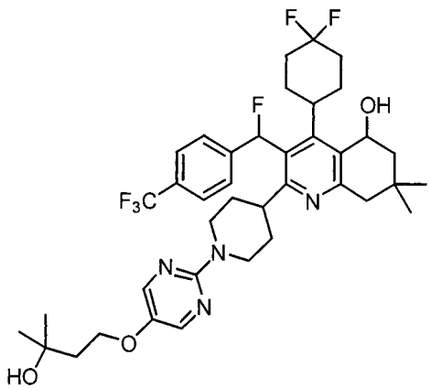
Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.04 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 47 Hz), 5.12 (1H, q J = 6 Hz), 4.71-4.62 (1H, m), 4.43-4.34 (1H, m), 4.19-4.11 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 3.73 (1H, dd, J = 8, 9 Hz), 3.67-3.57 (1H, m), 2.93-2.60 (4H, m),

2.40-1.56 (16H, m), 1.25 (3H, d, J = 6 Hz), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.67-0.59 (1H, m).

Espectro de masa (ES, m/z): 707 [M^+].

EJEMPLO 43

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



A una solución de 300 mg (0.462 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un método similar al del ejemplo 4, en 2.3 ml de N,N-dimetilformamida, 301 mg (0.924 mmol) de carbonato de cesio y 93 mg (0.55 mmol) de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol, que se sintetizó por el método descrito en Yagamare Fall et al., Tetrahedron Letters, 2000, Vol. 41, pp. 7337-7340, se añadieron, y la solución de reacción se agitó en 50°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, se vertió agua en la solución de reacción y la

solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 70/30-50/50 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida. Se añadió n-hexano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 161 mg del compuesto del título como un polvo blanco (rendimiento: 47%).

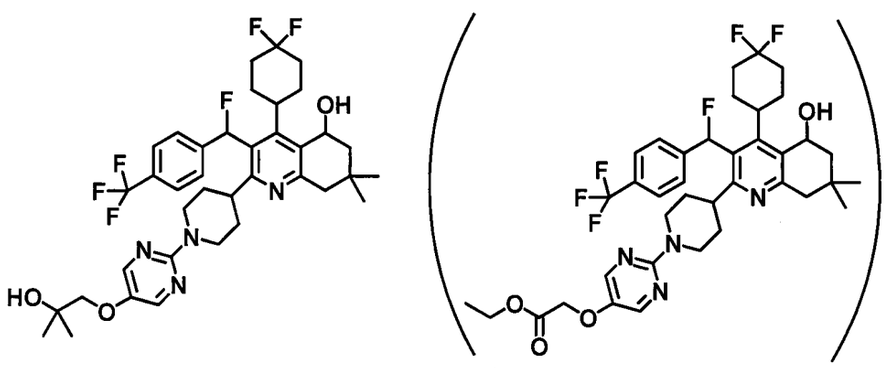
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{20}$ = -72.2° (C= 1.03, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.04 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 46 Hz), 5.12 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.74-4.61 (1H, m), 4.46-4.33 (1H, m), 4.11 (2H, t, J = 6 Hz), 3.70-3.54 (1H, m), 2.91-2.58 (4H, m), 2.40-1.62 (18H, m), 1.30 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.68-0.58 (1H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 734 [M^+].

EJEMPLO 44

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



Se realizaron las reacciones similares a aquellas del ejemplo 13 excepto al usar bromoacetato de etilo en lugar de yoduro de etilo, y de 82 mg (0.13 mmol) de (-)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepara por un método similar al del ejemplo 4, 61 mg de 4-(4,4-difluorociclohexil)-2-{1-[5-(2-etoxi-2-oxoetoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol se obtienen. A una solución de 61 mg (0.083 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-2-{1-[5-(2-etoxi-2-oxoetoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol obtenido anteriormente en 5 ml dietil éter, 0.30 ml (0.33 mmol) de solución de bromuro de metil magnesio 1N-dietil éter se añade a 0°C. La temperatura de la solución de reacción se elevó a la temperatura

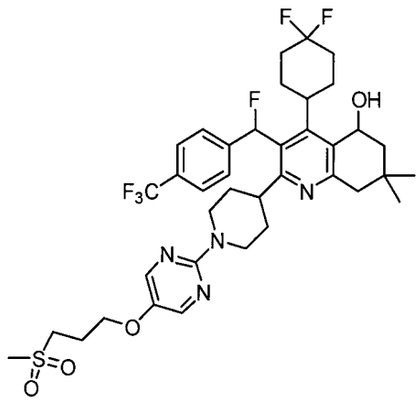
ambiente y la solución de reacción se agitó durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, una solución acuosa de cloruro de amonio se vertió en la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro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

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.05 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 47 Hz), 5.16-5.08 (1H, m), 4.71-4.63 (1H, m), 4.43-4.34 (1H, m), 3.73 (2H, s), 3.68-3.56 (1H, m), 2.84-2.59 (4H, m), 2.37-1.47 (16H, m), 1.32 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.67-0.58 (1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 721 [$(M+1)^+$].

EJEMPLO 45

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



Se realizaron reacciones similares a las del ejemplo 43 excepto para el uso de p-toluenosulfonato de 3-(metilsulfonil)propilo, que se sintetizó con el método descrito en la especificación de la Patente de E.U.A. No. 6,593,333, en lugar de 4-bromo-2-metilbutan-2-ol y 1-metil-2-pirrolidona en lugar de N,N-dimetilformamida para proporcionar 266 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 44%).

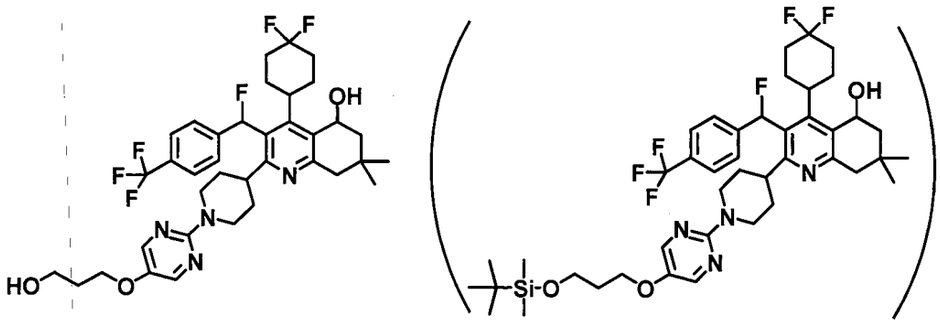
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{27}$ = -74° (C= 0.16, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 8.03 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.71-4.60 (1H, m), 4.43-4.31 (1H, m), 4.04 (2H, t, J = 6 Hz), 3.72-3.56 (1H, m), 3.20 (2H, dd, J = 9, 7 Hz), 2.91 (3H, s), 2.85-2.55 (4H, m), 2.35-1.57 (17H, m), 1.13 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.68-0.56 (1H, m).

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

EJEMPLO 46

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del ejemplo 13 excepto al usar (3-bromopropoxi) (terc-butil)dimetilsilano en lugar de yoduro de etilo, y de 61 mg (94 μmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se prepara por un método similar al del ejemplo 4, 71 mg (87 μmol) de 2-{1-[5-(3-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}propoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol se obtuvo.

A una solución de 71 mg (87 μmol) de 2-{1-[5-(3-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}propoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol obtenido anteriormente en 1 ml de tetrahidrofurano, 0.5 ml (0.5 mmol) de solución de tetrahidrofurano-fluoruro de tetrabutil amonio 1N

se añadió, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a la cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/ acetato de etilo = 3/1 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 59 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 88%).

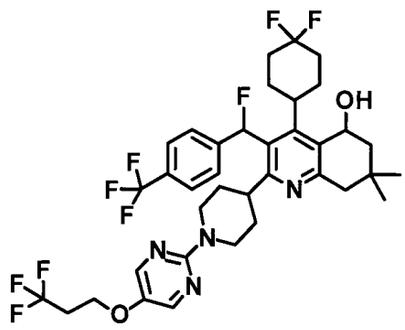
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{24}$ = -74° (C= 0.15, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN 400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.03 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J= 48 Hz), 5.16-5.07 (1H, m), 4.72-4.62 (1H, m), 4.43-4.33 (1H, m), 4.05 (2H ,t, J = 6 Hz), 3.84 (2H, t, J = 6Hz), 3.68-3.55 (1H ,m), 2.93-2.57 (4H, m), 2.38-1.57 (18H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.67-0.58 (1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 707 [$(M+1)^+$].

EJEMPLO 47

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del ejemplo de referencia 29 y el ejemplo 38 excepto para el uso de 2-cloro-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidina, que se prepara por un método similar al del ejemplo de referencia 31, en lugar de 2-cloro-5-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]pirimidina, y de 150 mg (222 μmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 10, 85 mg del compuesto del título se obtuvieron como un sólido blanco (rendimiento: 51%).

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{25}$ = -69° (C= 0.20, cloroformo).

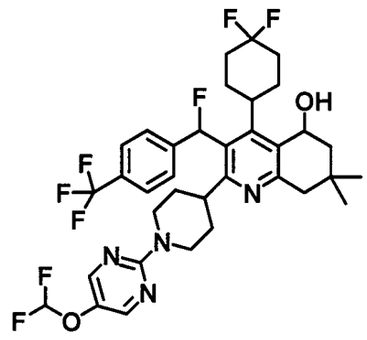
Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.03 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 46 Hz), 5.17-5.07 (1H , m), 4.73-4.66 (1H ,m), 4.45-4.34 (1H ,m), 4.18-4.06 (2H, m), 3.69-3.56 (1H , m), 2.86-2.48 (6H, m), 2.30-1.54 (15H, m), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.69-0.58

(1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 745 [$(M+1)^+$].

EJEMPLO 48

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del ejemplo de referencia 29 y el ejemplo 38 excepto para el uso de 2-cloro-5-(difluorometoxi)pirimidina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 32, en lugar de 2-cloro-5-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]pirimidina y de 102 mg (151 µmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 10, 52 mg del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento: 49%).

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{25}$ = -77° (C= 0.15, cloroformo).

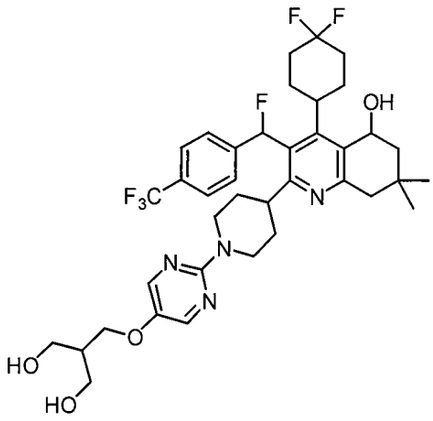
Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.12 (2H, s), 7.64

(2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H , d, J = 47 Hz), 6.36 (1H, t, J = 73 Hz), 5.16-5.08 (1H, m), 4.80-4.70 (1H, m), 4.52-4.43 (1H, m), 3.68-3.57 (1H, m), 2.86-2.59 (4H, m), 2.35-1.54 (15H, m), 1.15 (3H, s), 1.01 (3H, s), 0.69-0.60 (1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 699 [$(M+1)^+$].

EJEMPLO 49

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del ejemplo 39 excepto por el uso de p-toluenosulfonato de (2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metilo, que se sintetizó con el método descrito en J. Dubois et al., Tetrahedron, 1991, Vol. 47, pp. 1001-1012, en lugar de p-toluenesulfonato de (S)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilo, y de 4.04 g (6.23 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un método

similar al del ejemplo 4, 2.73 g del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento: 59%).

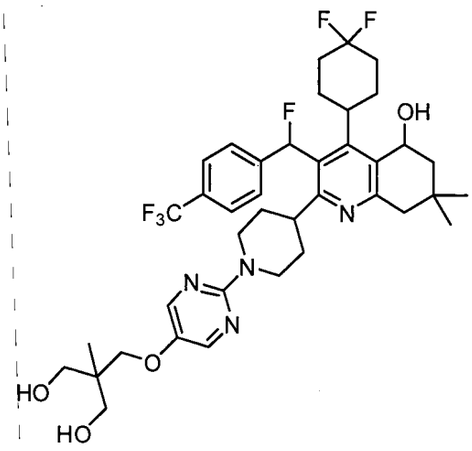
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{28}$ = -91° (C= 0.21, metanol).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ: 8.04 (2H, s), 7.65 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.71-4.59 (1H, m), 4.42-4.32 (1H, m), 4.03 (2H, d, J = 6 Hz), 3.91-3.78 (4H, m), 3.71-3.57 (1H, m), 2.86-2.55 (4H, m), 2.36-1.58 (18H, m), 1.13 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.68-0.57 (1H, m).

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

EJEMPLO 50

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



A una solución de 182 mg (0.200 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-

7,7-dimetil-2-(1-{5-[(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 34, en 9.1 ml de 1,4-dioxano, se añadió 0.91 ml de ácido clorhídrico 6 N, y la solución de reacción se agitó a 70°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 20/30 (V/V)] y a la fracción que incluye el compuesto deseado, 30 mg del sólido blanco que se obtuvo mediante la realización de reacciones similares a la anterior de 50 mg (0.055 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 34 se añadió, y la mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadió n-hexano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 133 mg del compuesto del título como un polvo blanco (rendimiento: 69%).

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{27}$= - 60.8° (C= 0.530, cloroformo).

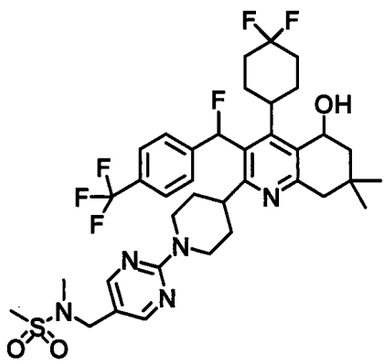
Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.04 (2H, s), 7.63 (2H, d,

J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 46 Hz), 5.12 (1H, dt, J = 6, 6 Hz), 4.72-4.60 (1H, m), 4.45-4.32 (1H, m), 3.92 (2H, s), 3.77 (2H, dd, J = 11, 5 Hz), 3.70 (2H, dd, J = 11, 5 Hz), 3.66-3.54 (1H, m), 2.89-2.58 (4H, m), 2.38-1.57 (17H, m), 1.15 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.68-0.57 (1H, m).

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

EJEMPLO 51

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



A una solución de 65 mg (95 μmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(metilamino)metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un método similar al del ejemplo 58, en 0.2 ml de diclorometano, 30 μl (0.19 mmol) de trietilamina y 8 μl (0.1 mmol) de cloruro de metanosulfonilo se añadieron, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la

reacción, la solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se vertió en la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a la cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 100/0-40/60 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 37 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 52%).

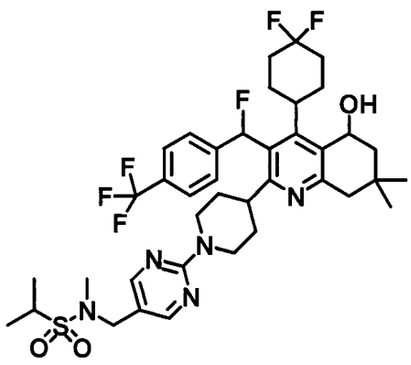
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{25}$= - 76° (C= 0.16, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.22 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 48 Hz), 5.16-5.07 (1H, m), 4.85-4.76 (1H, m), 4.59-4.47 (1H, m), 4.11 (2H, s), 3.70-3.54 (1H, m), 2.88-2.71 (3H, m), 2.82 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.63 (1H, d, J = 17 Hz), 2.37-2.21 (2H, m), 2.21-2.07 (4H, m), 1.98-1.52 (9H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.72-0.61 (1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 754 [$(M+1)^+$].

EJEMPLO 52

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



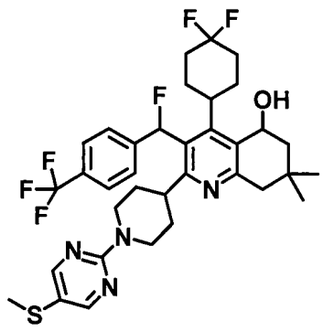
Se realizaron reacciones similares a aquellas del ejemplo 51 excepto al usar cloruro de isopropilsulfonilo en lugar de cloruro de metanosulfonilo y de 64 mg (94 µmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(metilamino)metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un método similar al del ejemplo 58, 14 mg del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento: 19%).

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.23 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 45 Hz), 5.21-5.06 (1H, m), 4.85-4.76 (1H, m), 4.59-4.47 (1H, m), 4.18 (2H, s), 3.71-3.55 (1H, m), 3.24 (1H, septeto, J = 7 Hz), 2.87-2.70 (3H, m), 2.77 (3H, s), 2.63 (1H, d, J = 17 Hz), 2.42-1.56 (15H, m), 1.37 (6H, d, J = 7 Hz), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.71-0.59 (1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 782 [$(M+1)^+$].

EJEMPLO 53

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del primer paso del ejemplo 2 y ejemplo 38 excepto utilizando 2-cloro-5-metiltiopirimidina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 36, en lugar de 5-bromo-2-cloropirimidina y de 60 mg (89 µmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 10, 50 mg del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento: 84%).

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{26}$= - 89° (C= 0.17, cloroformo).

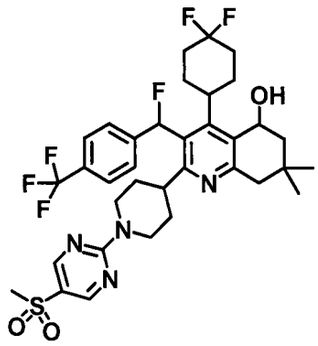
Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.31 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 47 Hz), 5.15-5.09 (1H, m), 4.83-4.74 (1H, m), 4.57-4.47 (1H, m), 3.68-3.57 (1H, m), 2.94-2.59

(4H, m), 2.42-1.47 (15H, m), 2.32 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.69-0.60 (1H, m).

Espectro de masa (ES, m/z): 679 [M^+].

EJEMPLO 54

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del primer paso del ejemplo 2 y ejemplo 38 excepto utilizando 2-cloro-5-(metilsulfonil)pirimidina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 14, en lugar de 5-bromo-2-cloropirimidina y de 49 mg (72 µmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 10, 45 mg del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento: 88%).

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{26}$= - 88° (C= 0.16, cloroformo).

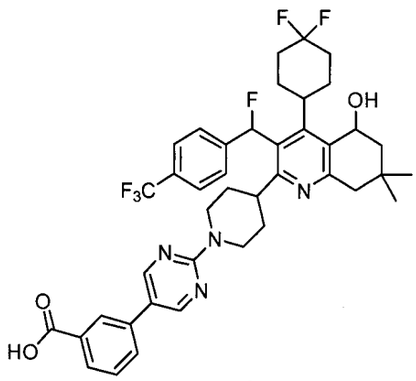
Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.62 (2H, s), 7.65

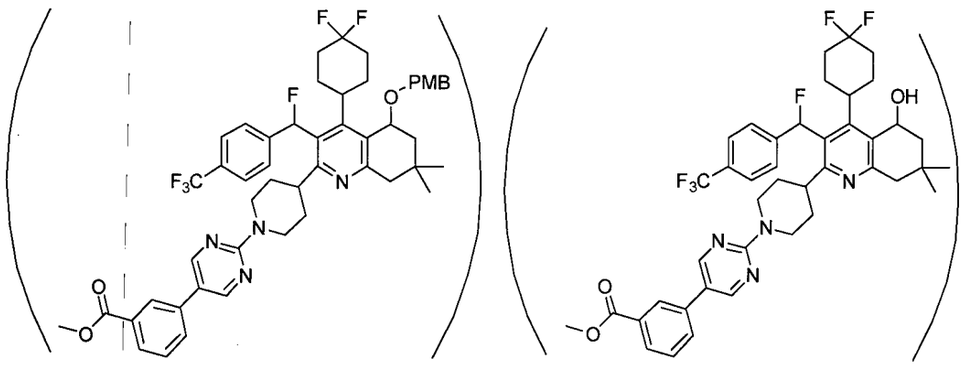
(2H, d, J= 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.22 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, q, J = 6 Hz), 4.98-4.89 (1H, m), 4.72-4.63 (1H, m), 3.69-3.58 (1H, m), 3.04 (3H, s), 2.93-2.59 (4H, m), 2.36-1.55 (15H, m), 1.14 (3H, s), 1.00 (3H, s), 0.75-0.65 (1H, m).

Espectro de masa (ES, m/z): 711 [M^+].

EJEMPLO 55

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





A una solución de 303 mg (0.450 mmol) de (-)-4-(4,4-

difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 10, en 3 ml de 1,4-dioxano, 127 mg (0.495 mmol) de 2-cloro-5-[3-(metoxicarbonil)fenil]pirimidina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 35, y se añadieron 115 µl (0.675 mmol) de diisopropiletilamina, y la solución de reacción se agitó a 60°C por 1.5 horas, a 70°C por 4 horas y luego a 80°C por 1.5 horas. Después de agitar con calentamiento, 35 µl (0.23 mmol) de 1,8-diazabiciclo [5,4,0]-7-undeceno se agregó y se agitó la solución de reacción a 80°C durante 1 hora, a 90°C por 1.5 horas y luego a 100°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/ acetato de etilo = 90/10-50/50 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 351 mg de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(1-{5-[3-(metoxicarbonil)fenil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina como un sólido blanco.

A 351 mg de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(1-{5-[3-(metoxicarbonil)fenil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-

tetrahidroquinolina obtenida anteriormente, se agregaron 2 ml de diclorometano, 0.24 ml de anisol y 1 ml de ácido trifluoroacético, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 12.5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 95/5-50/50 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 257 mg de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[3-(metoxicarbonil)fenil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol como un sólido blanco.

A 257 mg de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[3-(metoxicarbonil)fenil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol obtenido anteriormente, se agregaron 2 ml de tetrahidrofurano, 3 ml de etanol y 1 ml de solución acuosa saturada de hidróxido de sodio 2N, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 3.5 horas. Después de la finalización de la reacción, se agregó 1 ml de ácido clorhídrico 2N a la solución de reacción. Después de la agitación a temperatura ambiente, la solución acuosa saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo se vertió en la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó

con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. Se agregó N-heptano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 240 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 71%).

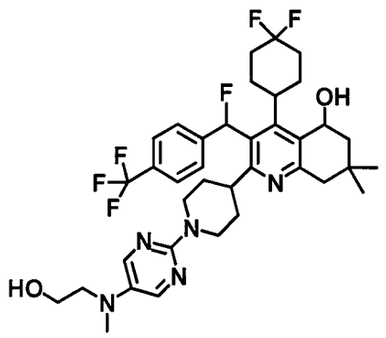
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{28}$= - 67.8° (C= 0.520, cloroformo).

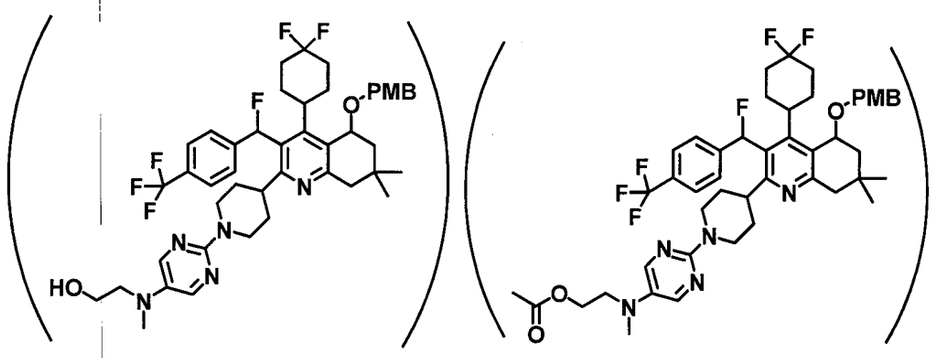
Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.44 (2H, s), 8.07 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 7 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7 Hz), 7.46 (1H, t, J = 7 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.24 (1H, d, J = 47 Hz), 5.13 (1H, t, J = 6 Hz), 4.93-4.81 (1H, m), 4.65-4.52 (1H, m), 3.72-3.56 (1H, m), 3.01-2.61 (4H, m), 2.41-1.61 (15H, m), 1.13 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.72-0.58 (1H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 752 [M^+].

EJEMPLO 56

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





Se realizaron reacciones similares a las del ejemplo de referencia 13 excepto utilizando 2-(metilamino)etanol en lugar de éster etílico del ácido isonipecotico y de 100 mg (0.120 mmol) de 2-[1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 11, 25 mg de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-

dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina se obtuvo (rendimiento: 26%).

A una solución de 25 mg (30 μmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina obtenida anteriormente en 1.0 ml de diclorometano, 0.1 ml de piridina, 15 μl (0.16 mmol) de anhídrido acético y 0.4 mg (3 μmol) de 4-dimetilaminopiridina se añadieron, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 3/1-1/1 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 25 mg de 2-(1-{5-[(2-acetoxietil)(metil)amino]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina como un sólido blanco (rendimiento: 93%).

Se realizaron reacciones similares a aquellas del ejemplo 38 y ejemplo (23-2), y a partir de 25 mg (29 μmol) de 2-(1-{5-[(2-acetoxietil)(metil)amino]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina obtenida anteriormente, 13 mg del compuesto del título se

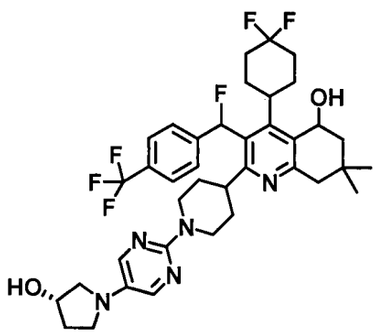
obtuvo como un sólido blanco (rendimiento: 65%). Solución acuosa de carbonato de potasio se utilizó en lugar de solución acuosa de hidróxido de sodio 1N en el paso correspondiente al ejemplo (23-2).

Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.02 (2H, s), 7.73 (2H, d, J = 8 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 47 Hz), 5.20-5.12 (1H, m), 4.60-5.50 (1H, m), 4.28-4.18 (1H, m), 3.77-3.63 (3H, m), 3.36-3.23 (2H, m), 2.95-2.56 (4H, m), 2.87 (3H, s), 2.36-1.53 (14H, m), 1.13 (3H, s), 0.97 (3H, s), 0.64-0.55 (1H, m).

Espectro de masa (ES, m/z): 706 [M^+].

EJEMPLO 57

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del ejemplo de referencia 13 excepto usando (3S)-3-pirrolidinol en lugar de éster etílico del ácido isonipecotico y de 100 mg (0.120 mmol) de (-)-2-[1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-

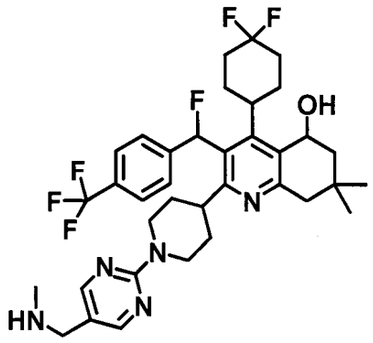
[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 11, 56 mg del compuesto del título se obtuvieron como un sólido blanco (rendimiento: 65%).

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{26}$= - 63° (C= 0.13, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-D_6) δ ppm: 7.84 (2H, d, J = 8 Hz), 7.83 (2H, s), 7.42 (2H, d, J = 8 Hz), 7.19 (1H, d, J = 46 Hz), 5.19-5.11 (1H, m), 5.09-5.00 (1H, m), 4.93-4.90 (1H, m), 4.56-4.48 (1H, m), 4.39-4.34 (1H, m), 4.23-4.16 (1H, m), 3.75-3.67 (1H, m), 3.39-3.14 (4H, m), 3.00-2.95 (1H, m), 2.77-2.46 (4H, m), 2.24-1.39 (15H, m), 1.06 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.44-0.38 (1H, m).

EJEMPLO 58

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



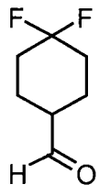
A 165 mg (0.250 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formil pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un método similar al del

ejemplo (36-1), 1.0 ml de metanol, 0.1 ml de tetrahidrofurano y 0.20 ml (aproximadamente 2.5 mmol) de aproximadamente 40% de solución de metilamina-metanol se añadieron, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente por 12 horas. Después, 95 mg (2.5 mmol) de borohidruro de sodio se añadieron al mismo y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, solución acuosa saturada de cloruro de amonio se vertió en la solución de reacción hasta que el burbujeo desapareció. Solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se vertió en la solución de reacción para hacer la solución de reacción básica y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [diclorometano/metanol/28%de amoniaco acuoso = 100/0/0-90/9.5/0.5 (V/V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 128 mg del compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 76%).

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.23 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 49 Hz), 5.16-5.06 (1H, m), 4.83-4.72 (1H, m), 4.56-4.42 (1H, m), 3.71-3.50 (1H, m), 3.58 (2H, s), 2.87-2.49 (4H, m), 2.43 (3H, s), 2.34-1.54 (16H, m), 1.14 (3H, s), 0.99 (3H, s), 0.68-0.57 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

4,4-Difluorociclohexanocarboaldehído

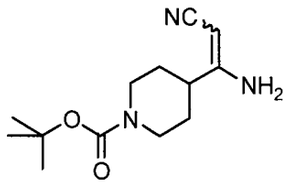


A una solución de 173 g (0.900 mol) de éster etílico del ácido 4,4-difluorociclohexanocarboxílico en 1.0 l de tolueno, 945 ml (0.945 mol) de solución de hidruro de diisobutil aluminio 1.0 M-tolueno se agregó gota a gota a -55°C o temperaturas más bajas y luego se agitó la solución de reacción a 65°C durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la solución acuosa saturada de cloruro de amonio se agregó a -40°C o temperaturas inferiores a la solución de reacción y luego se agregó 1.0 l de ácido clorhídrico 4N a 0°C o a temperaturas más bajas. Se separó la capa orgánica y después la capa acuosa se extrajo con tolueno, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1N, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio en orden y se secó con sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo aceitoso obtenido se sometió a destilación bajo presión reducida (55-57°C/6 mmHg) para proporcionar 75.3 g del compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 57%).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9.68 (1H, d, J = 1 Hz), 2.42-2.28 (1H, m), 2.16-1.70 (8H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

Ester terc-butílico del ácido 4-(1-amino-2-cianoetenil)piperidin-1-carboxilico



Se agregaron 47.7 ml (85.9 mmol) de solución de diisopropilamida-n-heptano de litio 1.8 M/tetrahidrofurano/etilbenceno a 50 ml de tetrahidrofurano y 4.14 ml (79.3 mmol) de acetonitrilo se agregó gota a gota bajo enfriamiento con un baño de hielo seco-acetona, y se agitó la solución de la reacción durante 3.0 horas. En las mismas condiciones, se añadió gota a gota adicionalmente una solución de 13.9 g (66.1 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-cianopiperidin-1-carboxílico en 30 ml de tetrahidrofurano y después la solución de reacción se agitó durante 24 horas mientras la temperatura de la solución de reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente. Después de la finalización de la reacción, se agregó agua helada a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida y el residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 90/10-50/50 (V/V)], y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión

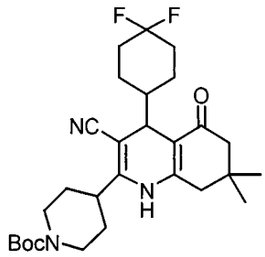
reducida para proporcionar 10.7 g del compuesto del título como un aceite amarillo (rendimiento: 64%).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 4.65 (2H, br s), 4.34-4.15 (2H, m), 3.87 (1H, s), 2.77-2.59 (2H, m), 2.16 (1H, tt, J = 12, 4 Hz), 1.84-1.73 (2H, m), 1.53-1.40 (2H, m), 1.46 (9H, s).

Espectro de masa (EI, m/z): 251 [M^+].

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

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



A una solución de 14.6 g (57.9 mmol) de 4,4-difluorociclohexanocarboaldehído, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 1, en 174 ml de tolueno, 12.8 g (69.7 mmol) de éster terc-butílico del ácido 4-(1-amino-2-cianovinil)-piperidin-1-carboxílico, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 2, se añadieron. Después de la agitación con calentamiento a 100°C durante 10 minutos, 9.74 g (69.5 mmol) de dimedona se añadió al mismo y se agitó la solución de reacción bajo condiciones de calentamiento a reflujo durante 5 horas. Además, 2.43 g (17.3 mmol) de dimedona se añadió al mismo y se agitó la

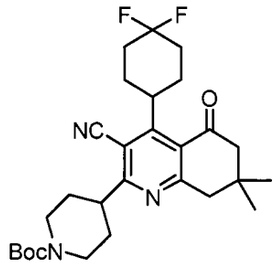
solución de reacción bajo condiciones de calentamiento a reflujo durante 10 horas. Después de la finalización de la reacción, el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 17.9 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 60%).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6.27 (1H, s), 4.36-4.13 (2H, m), 3.70 (1H, d, J = 2 Hz), 3.03 (1H, tt, J = 12, 3 Hz), 2.91-2.73 (2H, m), 2.40-2.19 (5H, m), 2.17-1.98 (2H, m), 1.84-1.40 (9H, m), 1.48 (9H, s), 1.35-1.20 (1H, m), 1.10 (3H, s), 1.09 (3H, s).

Espectro de masa (CI, m/z): 504 [$(M+1)^+$].

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

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



A una solución de 26.9 g (53.4 mmol) de 2-[(1-terc-butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-3-ciano-4-(4,4-difluorociclohexil)-7,7-dimetil-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 3 en 150 ml de diclorometano, se añadió 18.2 g (80.0 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la

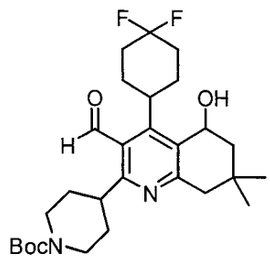
finalización de la reacción, la solución de reacción se filtró a través de Celite (nombre comercial) y el filtrado se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio en orden y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. Se añadió metanol a los residuos obtenidos y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 20.7 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 87%).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 4.38-4.15 (2H, m), 4.13-3.97 (1H, m), 3.38 (1H, tt, J = 11, 4 Hz), 3.06 (2H, s), 2.97-2.80 (2H, m), 2.69-2.52 (2H, m), 2.61 (2H, s), 2.33-2.17 (2H, m), 2.01-1.72 (8H, m), 1.48 (9H, s), 1.11 (6H, s).

Espectro de masa (EI, m/z): 501 [M^+].

EJEMPLO DE REFERENCIA 5

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



A una solución de 20.1 g (40.0 mmol) de 2-[(1-terc-butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-3-ciano-4-(4,4-difluorociclohexil)-7,7-dimetil-5-

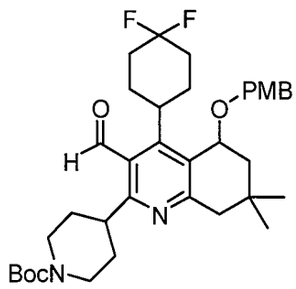
oxo-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 4, en 300 ml de tolueno, se agregaron gota a gota 100 ml (100 mmol) de solución de hidruro de diisobutil aluminio-tolueno 1.0 M a -50°C, y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Además, 100 ml (100 mmol) de solución de hidruro de diisobutil aluminio-tolueno 1.0 M se añadió gota a gota a la misma temperatura, y la temperatura de la solución de reacción se elevó a -21°C y la solución de reacción se agitó durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en una solución mezclada de ácido clorhídrico 6N, hielo y acetato de etilo y la mezcla se agitó vigorosamente. Después de la separación, la capa orgánica obtenida se filtró para eliminar la sustancia gelificada derivada de los mismos y se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio en orden y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. Se añadió metanol al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 10.6 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 52%).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10.81 (1H, s), 5.09 (1H, q, J = 6 Hz), 4.32-4.09 (2H, m), 3.53-3.37 (1H, m), 3.11 (1H, tt, J = 11, 4 Hz), 2.97-2.56 (2H, m), 2.88 (1H, d, J = 17 Hz), 2.65 (1H, d, J = 17 Hz), 2.31-1.50 (15H, m), 1.47 (9H, s), 1.15 (3H, s), 1.00 (3H, s).

Espectro de masa (CI, m/z): 507 [$(M+1)^+$].

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

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



A una solución de 0.846 g (19.4 mmol) de hidruro de sodio (55% de dispersión en aceite mineral) en 19 ml de N,N-dimetilformamida, una solución de 9.63 g (19.0 mmol) de 2-[(1-terc-butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-formil-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 5, en 50 ml de N, N-dimetilformamida se añadió bajo enfriamiento con hielo, y la solución de reacción se agitó de 0.5 horas. A continuación, 2.7 ml (19 mmol) de bromuro de p-metoxibencilo se añadió al mismo y se agitó la solución de reacción bajo enfriamiento con hielo durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-

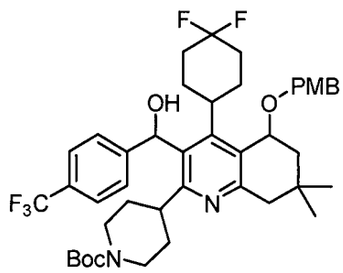
hexano/acetato de etilo = 90/10-70/30 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 6.97 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 49%).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 10.76 (1H, s), 7.23 (2H, d, J = 9 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 4.80 (1H, dd, J = 9, 5 Hz), 4.77 (1H, d, J = 11 Hz), 4.36 (1H, d, J = 11 Hz), 4.29-4.08 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.14-2.67 (3H, m), 3.08 (1H, tt, J = 11, 3 Hz), 2.92 (1H, d, J = 17 Hz), 2.67 (1H, d, J = 17 Hz), 2.26-1.50 (14H, m), 1.47 (9H, s), 1.19 (3H, s), 1.04 (3H, s).

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

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

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



A una solución de 7.52 g (12.0 mmol) de 2-[(1-terc-butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-formil-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 6, en 60 ml de tetrahidrofurano, 48 ml (correspondiente a 24.0 mmol) de solución de tetrahidrofurano de bromuro

de 4-trifluorometilfenil magnesio, que se preparó de 16.5 g (73.5 mmol) de bromuro de 4-trifluorometilfenilo, 1.70 g (70.0 mmol) de magnesio y 140 ml de tetrahidrofurano, se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo. Después de la finalización de la adición gota a gota anterior, se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente por 2.3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se agregó a la solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio en orden y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 90/10-70/30 (V/V)] tres veces para proporcionar el diastereoisómero 1 eluyendo tempranamente como una espuma y 3.18 g (rendimiento: 34%) del diastereoisómero 2 eluyendo más tarde como una espuma para el compuesto del título.

Diastereómero 1

Valor Rf: 0.29 [n-hexano/acetato de etilo = 7/3 (V/V)].

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.57 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 6.43 (1H, s), 4.83 (1H, d, J = 11 Hz), 4.81 (1H, t, J = 5 Hz), 4.38 (1H, d, J = 11 Hz), 4.25-4.02 (1H, m), 3.83-3.75 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.24-2.42 (3H, m), 2.86 (1H, d, J = 17 Hz), 2.65 (1H, d, J = 17 Hz), 2.29-1.52 (15H, m), 1.41 (9H, s),

1.20 (3H, s), 1.09 (3H, s), 0.50-0.40 (1H, m).

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

Diastereómero 2

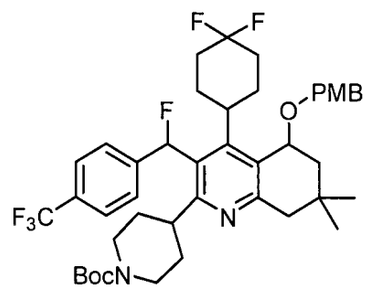
Valor Rf: 0.21 [n-hexano/acetato de etilo = 7/3 (V/V)].

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.56 (2H, d, J = 8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 6.88 (2H, d, J = 9 Hz), 6.43 (1H, s), 4.83 (1H, t, J = 5 Hz), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 4.27-4.02 (1H, m), 3.84-3.70 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.23-2.47 (3H, m), 2.86 (1H, d, J = 17 Hz), 2.65 (1H, d, J = 17 Hz), 2.32-2.06 (4H, m), 2.03-1.50 (11H, m), 1.41 (9H, s), 1.21 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.47-0.37 (1H, m).

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

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

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



A una solución de 3.09 g (4.00 mmol) de 2-[(1-terc-

butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{hidroxi[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (diastereómero 2), que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 7, en 12 ml de diclorometano, 1.47 ml (8.00 mmol) de trifluoruro de bis(metoxietil)aminosulfuro se añadió bajo enfriamiento con un baño de hielo seco-acetona, y la solución de reacción se agitó bajo las mismas condiciones durante 5.3 horas. Además, 0.15 ml (0.800 mmol) de trifluoruro de bis(metoxietil)aminosulfuro se añadió al mismo y la solución de reacción se agitó bajo las mismas condiciones durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se agregó a una solución mezclada de hielo y la solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica obtenida se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. Se añadió ciclohexano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 2.55 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 82%).

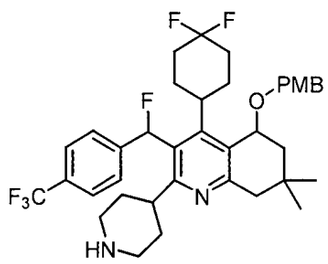
Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.60 (2H, d, J = 8 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.12 (1H, d, J = 49 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 4.83 (1H, t, J = 5 Hz), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 4.20-4.01 (1H, m), 3.90-3.74 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.24-3.08 (1H, m), 2.88 (1H, d, J = 17 Hz), 2.68 (1H, d, J = 17 Hz), 2.68-2.46 (2H, m), 2.32-2.08 (3H, m), 2.00-1.37 (11H, m), 1.41 (9H, s), 1.21 (3H, s), 1.05 (3H, s), 0.63-

0.51 (1H, m).

Espectro de masa (CI, m/z): 775 [$(M+1)^+$].

EJEMPLO DE REFERENCIA 9

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



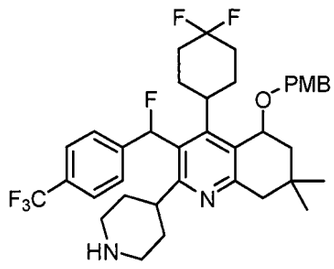
A una solución de 387 mg (0.500 mmol) de 2-[(1-terc-butiloxicarbonil)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (diastereómero 2), que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 8, en 2.5 ml de diclorometano, 236 mg (1.05 mmol) de bromuro de zinc se añadieron, y luego se agitó la solución de reacción a 30°C durante 68.5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se sometió a la cromatografía de columna en gel de sílice modificado por el grupo aminopropilo [n-hexano/acetato de etilo/metanol = 50/50/0-0/100/0-0/90/10 (V/V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 320 mg del compuesto del título como una espuma (rendimiento: 95%).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.60 (2H, d, J = 8 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.11 (1H, d, J = 47 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 4.83 (1H, t, J = 5 Hz), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.79 (3H, s), 3.23-2.98 (2H, m), 2.95-2.55 (4H, m), 2.48 (1H, td, J = 12, 2 Hz), 2.33-2.08 (3H, m), 2.01-1.47 (11H, m), 1.22 (3H, s), 1.06 (3H, s), 0.62-0.51 (1H, m).

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

EJEMPLO DE REFERENCIA 10

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



10 g de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina (diastereómero 2), que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 9, se resolvió ópticamente por cromatografía líquida de alto desempeño [CHIRALPAK (nombre comercial) AD-H 5cm ID x 25cmL (fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd.), eluyente: n-hexano/2-propanol/isopropilamina = 80/20/0.1 (V/V/V)] para proporcionar 4.2 g del compuesto del título eluyendo más tarde como un

sólido blanco y 4.4 g del enantiómero del compuesto del título eluyendo anteriormente como un sólido blanco, respectivamente.

Compuesto del título

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{24}$= - 101° (C= 0.25, metanol).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 7.61 (2H, d, J = 8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 47 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 4.85 (1H, t, J = 5 Hz), 4.80 (1H, d, J = 11 Hz), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.77 (3H, s), 3.25-3.09 (1H, m), 3.03-2.93 (1H, m), 2.92-2.80 (1H, m), 2.75-2.53 (3H, m), 2.45 (1H, td, J = 12, 3 Hz), 2.30-2.11 (3H, m), 2.00-1.39 (11H, m), 1.20 (3H, s), 1.07 (3H, s), 0.61-0.51 (1H, m).

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

Condiciones de análisis de la cromatografía líquida de alto desempeño:

Columna: CHIRALPAK (nombre comercial) AD-H (0.46 cm ID x 25 cm, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd.)

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

Caudal: 1.0 ml/min

Temperatura de columna: 40°C

Detección de longitud de onda: 271 nm

Tiempo de retención: 5.5 minutos.

Enantiómero del compuesto del título

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{24}$= - 100° (C= 0.25, metanol).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 7.61 (2H, d, J = 8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 47 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 4.85 (1H, t, J = 5 Hz), 4.80 (1H, d, J = 11 Hz), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.77 (3H, s), 3.25-3.08 (1H, m), 3.04-2.92 (1H, m), 2.91-2.80 (1H, m), 2.76-2.53 (3H, m), 2.45 (1H, td, J = 12, 3 Hz), 2.28-2.10 (3H, m), 2.00-1.39 (11H, m), 1.20 (3H, s), 1.07 (3H, s), 0.61-0.50 (1H, m).

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

Condiciones de análisis de la cromatografía líquida de alto desempeño:

Columna: CHIRALPAK (nombre comercial) AD-H (0.46 cm ID x 25 cm, fabricado por Daicel Chemical Industries, Ltd.)

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

Caudal: 1.0 ml/min

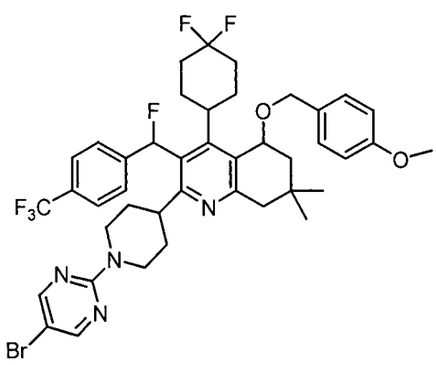
Temperatura de columna: 40°C

Detección de longitud de onda: 271 nm

Tiempo de retención: 4.0 minutos.

EJEMPLO DE REFERENCIA 11

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



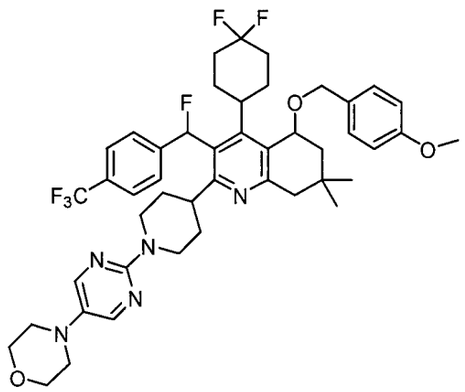
A una solución de 4.80 g (7.11 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 10, en 16 ml de 1,4-dioxano, 1.40 g (7.24 mmol) de 5-bromo-2-cloropirimidina y 1.6 ml (9.4 mmol) de diisopropiletilamina se añadieron, y la solución de reacción se agitó a 80°C durante 3 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en 40 ml de ácido clorhídrico 0.5 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución acuosa saturada de cloruro de sodio en orden y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. Se añadió n-heptano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración

para proporcionar 5.09 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 86%).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: δ: 8.22 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 46 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 4.85 (1H, t, J = 5 Hz), 4.80 (1H, d, J = 11 Hz), 4.75-4.63 (1H, m), 4.48-4.38 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.77 (3H, s), 3.26-3.07 (1H, m), 2.90-2.55 (4H, m), 2.32-1.35 (14H, m), 1.17 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.74-0.61 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 12

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



A una solución de 5.09 g (6.12 mmol) de (-)-2-[1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de

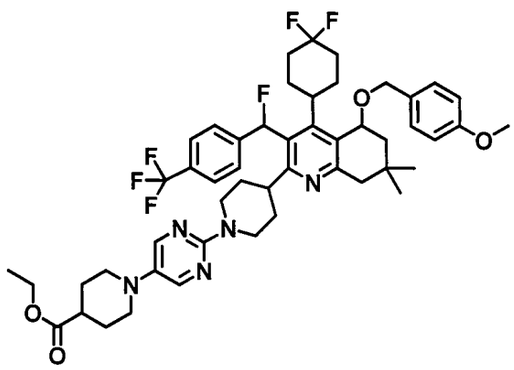
referencia 11, en 50 ml de tolueno, 10 ml de terc-butanol, 1.6 ml (18 mmol) de morfolina, 1.73 g (18.0 mmol) de terc-butoxi de sodio, 437 mg (0.917 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo y 107 mg (0.477 mmol) de acetato de paladio se añadieron bajo una atmósfera de gas argón, y la solución de reacción se agitó a 110°C por 2.8 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio saturada y después el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 8/2-7/3-6/4 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4.30 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 84%).

Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{28}$= - 119° (C= 0.645, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.03 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 46 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 4.85 (1H, t, J = 5 Hz), 4.80 (1H, d, J = 11 Hz), 4.70-4.60 (1H, m), 4.43-4.32 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.86-3.71 (4H, m), 3.77 (3H, s), 3.26-3.09 (1H, m), 3.02-2.89 (4H, m), 2.87-2.57 (4H, m), 2.33-1.45 (14H, m), 1.18 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.72-0.59 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 13

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



A una solución de 250 mg (0.301 mmol) de (-)-2-[1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 11, en 1.5 ml de tolueno, 61 mg (0.39 mmol) del éster etílico del ácido isonipecótico, 38 mg (0.075 mmol) de 5-(di-terc-butilfosfino)-1',3',5'-trifenil-1'H-[1,4']bipirazol, 38 mg (0.39 mmol) de terc-butóxido de sodio y 28 mg (0.030 mmol) de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) se añadieron, y la solución de reacción se agitó a 100°C durante 40 minutos mientras la irradiación de microondas utilizando un reactor de microondas (nombre del producto: iniciador, fabricado por Biotage). Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa

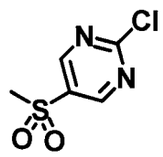
orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a la cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 85/15-65/35 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 98 mg del compuesto del título como un sólido marrón claro (rendimiento: 36%).

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.05 (2H, s), 7.61 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 47 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 4.86-4.76 (2H, m), 4.71-4.62 (1H, m), 4.43-4.34 (2H, m), 4.16 (2H, q, J = 7 Hz), 3.79 (3H, s), 3.34-3.08 (3H, m), 2.88-2.58 (6H, m), 2.42-1.49 (19H, m), 1.27 (3H, t, J = 7 Hz), 1.19 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.70-0.60 (1H, m).

Espectro de masa (FAB, m/z): 907 [M^+].

EJEMPLO DE REFERENCIA 14

2-Cloro-5-(metilsulfonil)pirimidina



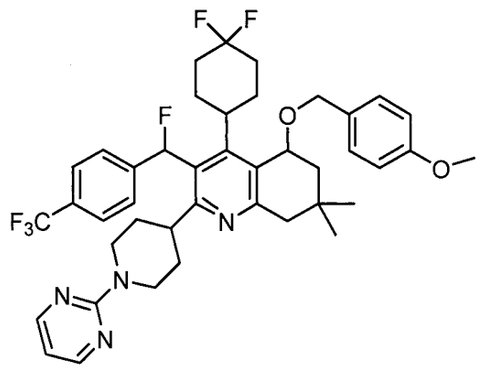
A una solución de 80 mg (0.50 mmol) de 2-cloro-5-metiltiopirimidina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 36, en 2.5 ml de diclorometano, 264 mg (1.0 mmol) de ácido 3-

cloro-perbenzóico (pureza: 65%) se agregó, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después de la finalización de la reacción, solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio se agregó a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de sulfito de sodio 1.5 mol/l y se secó con sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a la cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 70/30-40/60 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 80 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 82%).

Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9.11 (2H, s), 3.19 (3H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 15

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



A 1.21 g (1.79 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 10, 0.90 g (5.7 mmol) de 2-bromopirimidina, se agregaron 1.0 ml (5.9 mmol) de diisopropiletilamina y 20 ml de terc-butanol, y la solución de reacción se agitó a 65°C durante 2.5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. Se añadió n-hexano al residuo obtenido y el precipitado se obtuvo por filtración para proporcionar 1.17 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 87%).

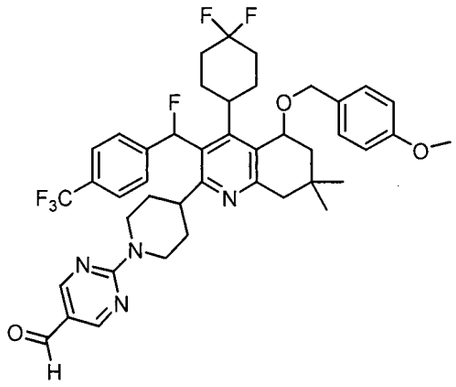
Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.22 (2H, d, J = 5

Hz), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 46 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 6.39 (1H, t, J = 5 Hz), 4.85 (1H, t, J = 5 Hz), 4.81-4.72 (1H, m), 4.80 (1H, d, J = 11 Hz), 4.56-4.44 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.77 (3H, s), 3.26-3.10 (1H, m), 2.90-2.56 (4H, m), 2.32-2.02 (4H, m), 2.00-1.31 (10H, m), 1.17 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.74-0.62 (1H, m).

Espectro de masa (CI, m/z): 753 [$(M+1)^+$].

EJEMPLO DE REFERENCIA 16

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



A una solución de 1.00 g (1.48 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 10, en 5 ml de 1-metil-2-pirrolidona, 0.23 g (1.6 mmol) de 2-cloro-5-formil pirimidina y 265 µl (1.78 mmol) de diazabiciclounde ceno se añadieron, y se agitó la solución de

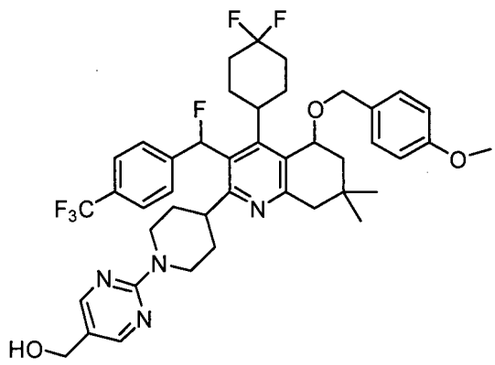
reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, 0.023 g (0.16 mmol) de 2-cloro-5-formil pirimidina se añadió al mismo y la solución de reacción se agitó además a temperatura ambiente durante 0.58 horas. Además, 0.023 g (0.16 mmol) de 2-cloro-5-formil pirimidina se añadió al mismo y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 40/10 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1.00 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro (rendimiento: 87%).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9.71 (1H, s), 8.65 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.16 (1H, d, J = 48 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 5.03-4.91 (1H, m), 4.83 (1H, t, J = 5 Hz), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.77-4.67 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.79 (3H, s), 3.25-3.09 (1H, m), 2.92-2.74 (2H, m), 2.84 (1H, d, J = 17 Hz), 2.65 (1H, d, J = 17 Hz), 2.34-1.46 (14H, m), 1.19 (3H, s), 1.03 (3H, s), 0.79-0.68 (1H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 780 [M^+].

EJEMPLO DE REFERENCIA 17

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



A una solución de 500 mg (0.64 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formil pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 16, en una mezcla de 5 ml de etanol y 5 ml de tetrahidrofurano, 12 mg (0.32 mmol) de borohidruro de sodio se agregó bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la solución de reacción bajo condiciones de enfriamiento con hielo durante 0.83 horas. Después de la finalización de la reacción, el solvente se destiló bajo presión reducida y ácido clorhídrico 1N y solución acuosa de hidróxido de sodio se añadieron en orden, y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida para proporcionar 0.52 g del compuesto del título

como una espuma blanca (rendimiento: cuantitativo).

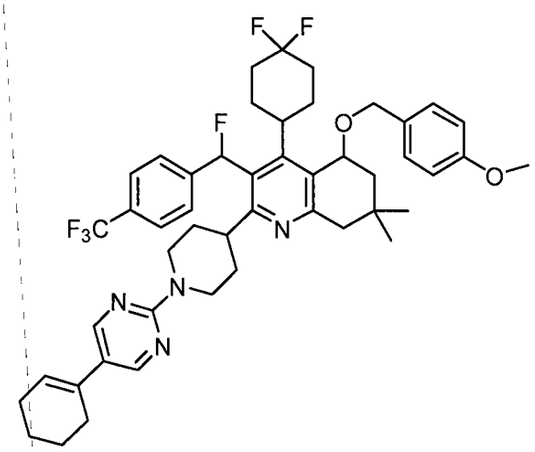
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{28}$= - 125° (C= 0.600, cloroformo).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.25 (2H, s), 7.62 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 47 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 4.85-4.74 (1H, m), 4.83 (1H, t, J = 5 Hz), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.57-4.44 (3H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.79 (3H, s), 3.25-3.08 (1H, m), 2.90-2.59 (4H, m), 2.33-2.06 (4H, m), 2.01-1.42 (11H, m), 1.19 (3H, s), 1.03 (3H, s), 0.72-0.62 (1H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 782 [M^+].

EJEMPLO DE REFERENCIA 18

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



A 97 mg (0.12 mmol) de (-)-2-[1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-

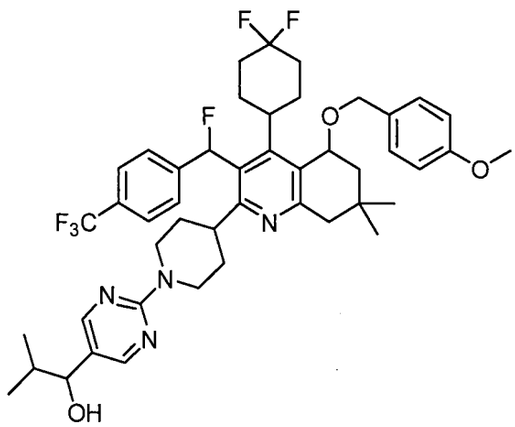
metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 11, 114 mg (1.19 mmol) de terc-butoxi sodio, 26 mg (0.055 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil, 3.4 mg (0.015 mmol) de acetato de paladio, 3 ml de tolueno, 1.5 ml de terc-butanol y 100 µl (0.471 mmol) de éster pinacol del ácido ciclohexenilborónico se agregaron bajo una atmósfera de gas argón, y la solución de reacción se agitó a 120 ° C durante 5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se combinó con el residuo que se obtuvo mediante la realización de reacciones similares utilizando 99 mg (0.12 mmol) de (-)-2-[1-(5-bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina y se sometieron a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 100/0-95/5-92/8-88/12 (V/V)], y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 80 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 41%).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.27 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 45 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 6.02-5.91 (1H, m), 4.85 (1H, t, J = 5 Hz), 4.81-4.70 (1H, m), 4.80 (1H, d, J = 11 Hz), 4.54-4.44 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 11

Hz), 3.77 (3H, s), 3.26-3.10 (1H, m), 2.91-2.54 (4H, m), 2.39-1.46 (22H, m), 1.17 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.74-0.61 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 19

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



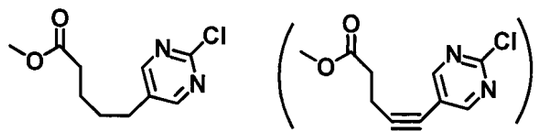
A una solución de 213 mg (0.273 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formil pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 16, en 5 ml de tetrahidrofurano, 0.5 ml (0.5 mmol) de la solución de bromuro de isopropil magnesio-tetrahidrofurano 1.0 mol/l se añadió bajo una atmósfera de gas argón, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Después, 0.5 ml (0.5 mmol) de la solución de bromuro de isopropil magensio-tetrahidrofurano 1.0 mol/l se añadió además y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente por 0.5 horas. Después de la finalización

de la reacción, la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 85/15-80/20 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 174 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 77%).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.18 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 45 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 4.85 (1H, t, J = 5 Hz), 4.81-4.71 (1H, m), 4.80 (1H, d, J = 11 Hz), 4.54-4.45 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 4.19 (1H, d, J = 7 Hz), 3.77 (3H, s), 3.26-3.10 (1H, m), 2.89-2.57 (4H, m), 2.29-1.44 (16H, m), 1.17 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.97 (3H, d, J = 7 Hz), 0.79 (3H, d, J = 7 Hz), 0.72-0.63 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 20

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



A una solución de 500 mg (2.58 mmol) de 5-bromo-2-cloropirimidina en 10 ml de N,N-dimetilformamida, 397 mg (3.54 mmol) de 4-

pentinoato de metilo, que se sintetizó por el método descrito en W. f. Wulff et al., Journal of the American Chemical Society, 1988, Vol. 110, pp. 7419-7434, 49 mg (0.26 mmol) de yoduro de cobre, 149 mg (0.129 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y 5.0 ml de trietilamina se añadieron y la solución de reacción se agitó a 80°C durante 4 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución acuosa saturada de cloruro de amonio se agregó a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 93/7-75/25 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 347 mg (rendimiento: 60%) de 5-(2-cloropirimidin-5-il)-4-pentinoato de metilo.

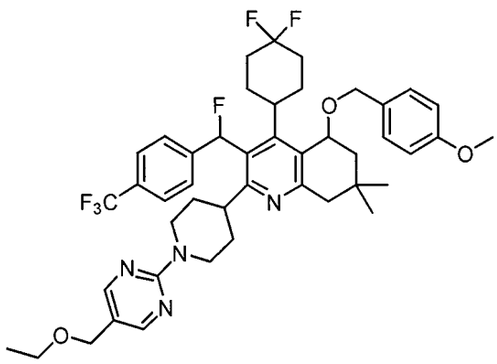
A una solución de 337 mg (1.50 mmol) de 5-(2-cloropirimidin-5-il)-4-pentinoato de metilo obtenido anteriormente en 7 ml de acetato de etilo, se añadieron 70 mg del paladio-carbón al 10%, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas bajo una atmósfera de gas de hidrógeno. El catalizador se removió por filtración y luego el solvente se destiló bajo presión reducida para proporcionar 177 mg del compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 52%).

Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.46 (2H, s), 3.68 (3H, s), 2.63 (2H, t, J = 7 Hz), 2.36 (2H, t, J = 7 Hz), 1.74-1.63 (4H, m).

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

EJEMPLO DE REFERENCIA 21

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



A una solución de 78 mg (0.10 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-[5-(hidroximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 17, en 2 ml de diclorometano, se agregaron 340 µl (2.0 mmol) de diisopropiletilamina y 77 µl (1,0 mmol) de cloruro de metanosulfonilo, y 2 ml de etanol se añadió al mismo inmediatamente después de la iniciación de agitación a temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 0.25 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de

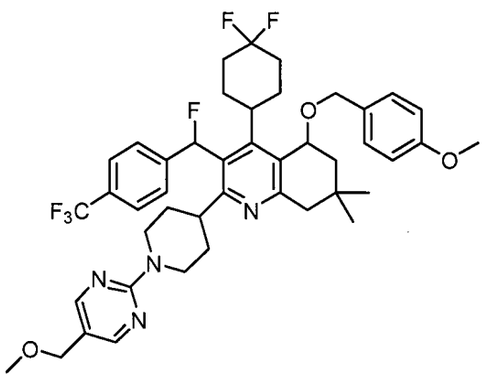
etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 98/2-70/30 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 68 mg del compuesto del título como una espuma (rendimiento: 85%).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.22 (2H, s), 7.62 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 48 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 4.87-4.73 (2H, m), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.56-4.46 (1H, m), 4.38 (1H, d, J = 11 Hz), 4.28 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.48 (2H, q, J = 7 Hz), 3.24-3.08 (1H, m), 2.91-2.59 (4H, m), 2.31-2.05 (4H, m), 2.02-1.47 (10H, m), 1.21 (3H, t, J = 7 Hz), 1.19 (3H, s), 1.03 (3H, s), 0.70-0.60 (1H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 810 [M^+].

EJEMPLO DE REFERENCIA 22

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



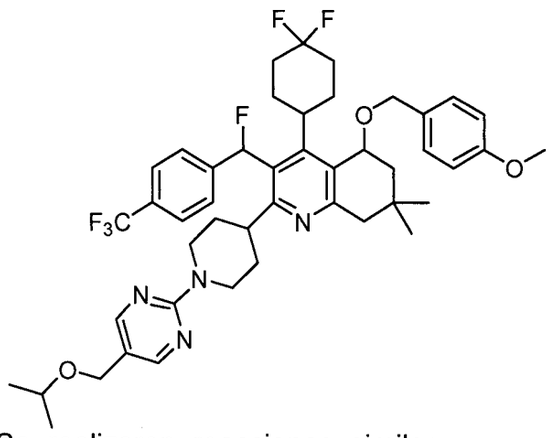
Se realizaron reacciones similares a aquellas del ejemplo de referencia 21 excepto usando metanol en lugar de etanol y de 72 mg (0.092 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-[5-(hidroximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 17, 48 mg del compuesto del título se obtuvieron como una espuma (rendimiento: 66%).

Espectro ^{1}H-RMN 300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.19 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 48 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 4.89-4.72 (1H, m), 4.85 (1H, t, J = 5 Hz), 4.80 (1H, d, J = 11 Hz), 4.56-4.46 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 4.20 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.24-3.09 (1H, m), 2.89-2.58 (4H, m), 2.29-2.03 (4H, m), 2.00-1.46 (10H, m), 1.17 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.72-0.63 (1H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 796 [M+].

EJEMPLO DE REFERENCIA 23

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



Se realizaron reacciones similares a aquellas del ejemplo de referencia 21 excepto usando isopropanol en lugar de etanol, y de 78 mg (0.10 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-[5-(hidroximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 17, 54 mg del compuesto del título se obtuvieron como una espuma (rendimiento: 65%).

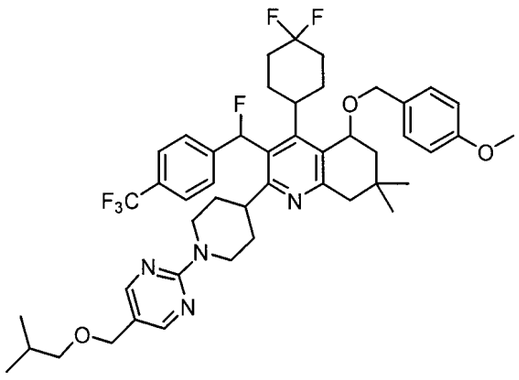
Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.22 (2H, s), 7.62 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 48 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 4.86-4.72 (1H, m), 4.82 (1H, t, J = 5 Hz), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.55-4.46 (1H, m), 4.38 (1H, d, J = 11 Hz), 4.28 (2H, s),

3.79 (3H, s), 3.64 (1H, dq, J = 6, 6 Hz), 3.22-3.08 (1H, m), 2.91-2.60 (4H, m), 2.31-2.05 (4H, m), 2.01-1.46 (10H, m), 1.19 (3H, s), 1.18 (6H, d, J = 6 Hz), 1.03 (3H, s), 0.70-0.59 (1H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 824 [M+].

EJEMPLO DE REFERENCIA 24

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



Se realizaron reacciones similares a aquellos del ejemplo de referencia 21 excepto utilizando isobutanol en lugar de etanol, y de 78 mg (0.10 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-[5-(hidroximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 17, 59 mg del compuesto del título se obtuvieron como una espuma (rendimiento: 70%).

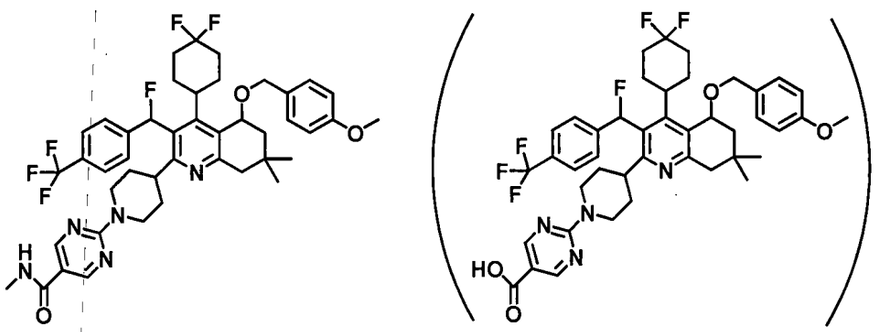
Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.22 (2H; s), 7.62

(2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 47 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 4.86-4.73 (2H, m), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.57-4.47 (1H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 4.27 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.23-3.08 (1H, m), 3.17 (2H, d, J = 7 Hz), 2.91-2.59 (4H, m), 2.32-2.06 (4H, m), 1.99-1.49 (11H, m), 1.19 (3H, s), 1.03 (3H, s), 0.89 (6H, d, J = 7 Hz), 0.71-0.61 (1H, m).

Espectro de masa (EI, m/z): 838 [M+].

EJEMPLO DE REFERENCIA 25

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



A 391 mg (0.501 mmol) de 4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 16, 3.0 ml de tetrahidrofurano, 1.5 ml de terc-butanol, 0.6 ml de agua, 1.2 ml de 2-metil-2-buteno, 391 mg (2.50 mmol) de fosfato dihidrógeno de sodio y 226 mg (2.50 mmol) de clorito de sodio se agregaron, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente

durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución acuosa saturada de cloruro de amonio se agregó a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida para proporcionar 465 mg del producto crudo de 2-[1-(5-carboxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina.

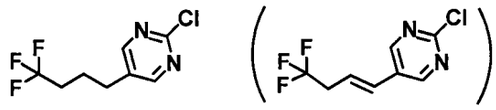
A una solución de 70 mg del producto crudo obtenido en 0.5 ml de tetrahidrofurano, 21 mg (0.13 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol se agregó, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. 0.5 ml de aproximadamente 40% de solución acuosa de metilamina se añadió a esta solución de reacción y la solución de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, se añadió agua a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo del compuesto del título.

Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.61 (2H, s), 7.63 (2H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J= 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.16 (1H, d, J = 47 Hz), 6.87 (2H, d, J= 9 Hz), 5.88-5.79 (1H, m), 4.91-4.76 (2H, m), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.64-4.57 (1H, m), 4.39 (1H, d, J= 11 Hz), 3.79 (3H, s), 3.22-

3.10 (1H, m), 2.97 (3H, d, J = 5 Hz), 2.89-2.59 (4H, m), 2.32-1.49 (14H, m), 1.19 (3H, s), 1.03 (3H, s), 0.73-0.64 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 26

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



Una solución de 1.2 g (2.4 mmol) de yoduro de trifenilfosfonio (3,3,3-trifluoropropil), que se sintetizó por el método descrito en M. Zhang et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2007, Vol. 17, pp. 2401-2403, en 16 ml de tetrahidrofurano se enfrió a 0°C y 1.6 ml (2.6 mmol) de solución de n-butil litio/n-hexano 1.7N se añadió al mismo, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió a 0°C nuevamente y luego una solución de 0.31 g (2.2 mmol) de 2-cloropirimidin-5-carbaldehído en 4 ml de tetrahidrofurano se agregó a la solución de reacción, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la solución acuosa saturada de cloruro de amonio se agregó a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a la cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 100/0-80/20 (V/V)] y la fracción

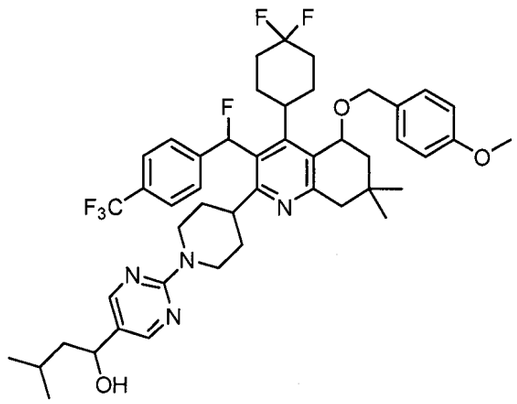
incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0.17 g de 2-cloro-5-(4,4,4-trifluoro-1-buten-1-il) pirimidina.

A una solución de 0.17 g (0.78 mmol) de 2-cloro-5-(4,4,4-trifluoro-1-buten-1-il)pirimidina obtenida anteriormente en 7 ml de etanol, se añadió 35 mg del paladium-carbón al 10%, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 45 minutos bajo una atmósfera de gas de hidrógeno. El catalizador se removió por filtración y luego el solvente se destiló bajo presión reducida para proporcionar 0.14 g del compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 30%).

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.49 (2H, s), 2.72 (2H, t, J = 8 Hz), 2.23-2.09 (2H, m), 1.99-1.87 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 27

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



A una solución de 294 mg (0.377 mmol) de 4-(4,4-

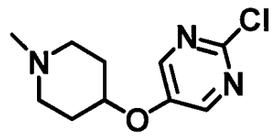
difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 16, en 5 ml de tetrahidrofurano, 0.5 ml (0.5 mmol) de solución de bromuro de isobutilmagnesio-tetrahidrofurano 1.0 mol/l se añadió bajo una atmósfera de gas argón, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 0.17 horas. A continuación, 1.0 ml (1.0 mmol) de solución de bromuro de isobutilmagnesio-tetrahidrofurano 1.0 mol/l se añadió adicionalmente al mismo y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 0.33 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después el solvente se destiló bajo presión reducida para proporcionar 328 mg del compuesto del título como una espuma (rendimiento: cuantitativo).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 8.22 (2H, s), 7.64 (2H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 47 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9 Hz), 4.91-4.72 (1H, m), 4.85 (1H, t, J = 5 Hz), 4.80 (1H, d, J = 11 Hz), 4.61-4.43 (2H, m), 4.39 (1H, d, J = 11 Hz), 3.77 (3H, s), 3.25-3.11 (1H, m), 2.89-2.57 (4H, m), 2.31-2.02 (4H, m), 1.99-1.42 (14H, m), 1.17 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.93 (6H, d, J = 6 Hz), 0.73-0.63 (1H, m).

Espectro de masa (CI, m/z): 839 [$(M+1)^+$].

EJEMPLO DE REFERENCIA 28

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

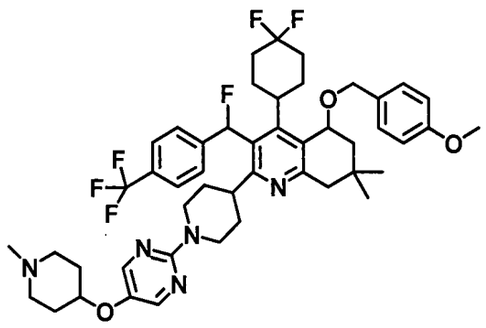


A una solución de 100 mg (0.766 mmol) de 4-hidroxi-1-metil piperidina en 1.5 ml de tetrahidrofurano, 155 mg (1.53 mmol) de ácido di-terc-butil azocarboxílico, 402 mg (1.53 mmol) de trifenilfosfina y 0.170 ml (1.53 mmol) de 2-cloro-5-hidroxipirimidina se añadieron, y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, acetato de etilo se agregó a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con ácido clorhídrico 1N. Solución acuosa de hidróxido de sodio 1N se agregó a la capa acuosa para hacer su pH 10 y después la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida para proporcionar 152 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 87%).

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.22 (2H, s), 4.33 (1H, tt, J = 7.5, 3.8 Hz), 2.65-2.57 (2H, m), 2.30-2.22 (5H, m), 2.01-1.93 (2H, m), 1.85-1.75 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 29

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



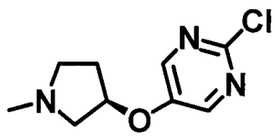
A una solución de 100 mg (0.155 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 10, en 0.6 ml de isopropanol, 71 mg (0.31 mmol) de 2-cloro-5-[(1-metil piperidin-4-il)oxi]pirimidina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 28, y 0.60 ml (0.33 mmol) de N,N-diisopropiletilamina se añadieron, y la solución de reacción se agitó a 160°C durante 30 minutos mientras irradia microondas utilizando un reactor de microondas (nombre del producto: iniciador, fabricado por Biotage). Después de la finalización de la reacción, el solvente de la solución de reacción se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a la cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 100/0-20/80 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 102 mg del compuesto del título como un

aceite incoloro que contiene 16 mg de 2-cloro-5-[(1-metil piperidin-4-il) oxi] pirimidina como impurezas (rendimiento: 64%).

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.03 (2H, s), 7.62 (2H, d, J = 8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 9 Hz), 7.16 (1H, d, J = 47 Hz), 6.88 (2H, d, J = 9 Hz), 4.88-4.77 (2H, m), 4.73-4.62 (1H, m), 4.45-4.32 (2H, m), 4.05-3.95 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.22-3.10 (1H, m), 2.93-2.57 (6H, m), 2.37-1.52 (23H, m), 1.20 (3H, s), 1.04 (3H, s), 0.73-0.60 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 30

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

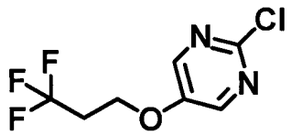


Se realizaron reacciones similares a las del ejemplo de referencia 28 excepto usando (3S) -1-metil-3-pirrolidinol en lugar de 1-metil-4-piperidinol y de 100 mg (0.766 mmol) de 2-cloro-5-hidroxipirimidina, 164 mg del compuesto del título se obtuvieron como un sólido blanco (rendimiento: cuantitativo).

Espectro ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.25 (2H, s), 4.89-4.84 (1H, m), 2.93-2.86 (2H, m), 2.78 (1H, dd, J = 11.0, 5.9 Hz), 2.45-2.34 (5H, m), 2.05-1.97 (1H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 31

2-Cloro-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidina

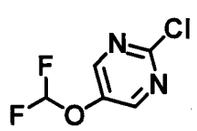


Se realizaron reacciones similares a las del ejemplo de referencia 28 excepto usando 3,3,3-trifluoro-1-propanol en lugar de 1-metil-4-piperidinol y de 100 mg (0.693 mmol) de 2-cloro-5-hidroxipirimidina, 144 mg del compuesto del título se obtuvieron como un aceite incoloro (rendimiento: 92%).

Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.33 (2H, s), 4.30 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.74-2.64 (2H, m).

EJEMPLO DE REFERENCIA 32

2-Cloro-5-(difluorometoxi)pirimidina



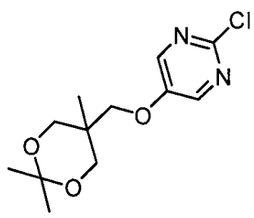
A una solución de 93 mg (0.71 mmol) de 4-hidroxi-1-metil piperidina en 1.0 ml de N,N-dimetilformamida, se añadieron 0.28 g (0.86 mmol) de carbonato de cesio y 0.32 mg (2.2 mmol) de clorodifluoroacetato de metilo, y la solución de reacción se agitó a 100°C durante 1 hora. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y

luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de capa fina preparativa [n-hexano/acetato de etilo = 75/25 (V/V)] para proporcionar 55 mg del compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento: 43%).

Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.53 (2H, s), 6.62 (1H, t, J = 71 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 33

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



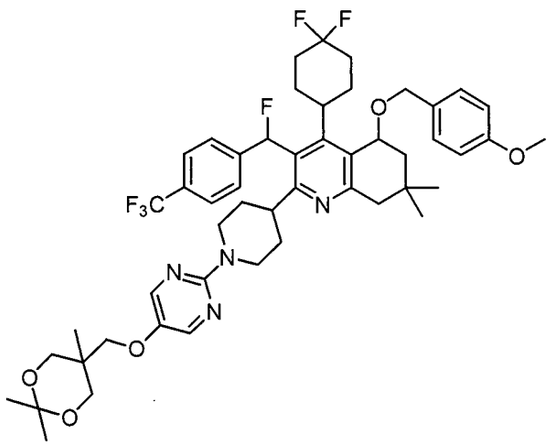
A una solución de 9.50 g (72.8 mmol) de 2-cloro-5-hidroxipirimidina en 100 ml de N, N-dimetilformamida, 26.1 g (80.1 mmol) de carbonato de cesio y 24.3 g (102 mmol) de 5-(metanosulfoniloximetil)-2, 2,5-trimetil-1,3-dioxano, que se sintetizó por el método descrito en V. W. Gash, Journal of Organic Chemistry, 1972, Vol. 37, pp. 2197-2201, se añadieron, y la solución de reacción se agitó a 90°C durante 24 horas. Después de la finalización de la reacción, el material insoluble se filtró y se lavó con acetato de etilo, y luego solución acuosa de hidróxido de sodio 0.5N se añadió al filtrado y se realizó la separación. La capa acuosa obtenida adicionalmente se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Las capas orgánicas obtenidas se combinaron, se lavaron con agua y solución acuosa saturada de cloruro de

sodio en orden y se secaron con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. Se añadió tolueno al residuo obtenido, y el precipitado se obtuvo por filtración y se lavó con tolueno y n-heptano para proporcionar 6.00 g del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 30%).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.34 (2H, s), 4.16 (2H, s), 3.73 (4H, s), 1.47 (3H, s), 1.41 (3H, s), 0.94 (3H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 34

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



A una solución de 599 mg (0.887 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 10, en 8 ml de tolueno, 242 mg

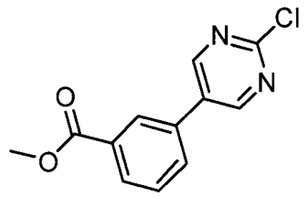
(0.887 mmol) de 2-cloro-5-[(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi]pirimidina, que se preparó por un método similar al del ejemplo de referencia 33, 128 mg (1.33 mmol) de terc-butoxi sodio, se agregaron 26 mg (0.044 mmol) de bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) y 63 mg (0.089 mmol) de 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno, y la solución de reacción se agitó en 90°C durante 21 horas bajo una atmósfera de gas argón. Después de la finalización de la reacción, se vertió agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio en la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 4/1 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 120 mg del compuesto del título como un aceite marrón (rendimiento: 15%).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.04 (2H, s), 7.61 (2H, d, J = 8 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 47 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9 Hz), 4.82 (1H, t, J = 4 Hz), 4.81 (1H, d, J = 11 Hz), 4.70-4.60 (1H, m), 4.43-4.33 (1H, m), 4.38 (1H, d, J = 11 Hz), 3.95 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.76 (2H, d, J = 12 Hz), 3.65 (2H, d, J = 12 Hz), 3.23-3.08 (1H, m), 2.91-2.61 (4H, m), 2.32-1.50 (14H, m), 1.45 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.03 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.70-0.60 (1H, m).

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

EJEMPLO DE REFERENCIA 35

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



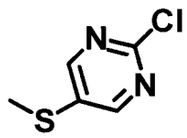
A una solución de 1.93 g (10.0 mmol) de 2-cloro-5-bromopirimidina en 30 ml de tolueno, 4.12 g (30.0 mmol) de carbonato de potasio, 1.89 g (10.5 mmol) de ácido 3-(metoxicarbonil)fenilborónico, y 1.0 g (0.87 mmol) de tetraquis(trifenil fosfina)paladio (0) se agregaron, y la solución de reacción se agitó en 110°C durante 10.5 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio en orden y se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 95/5-0/100 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0.37 g del compuesto del título como un sólido amarillo (rendimiento: 14%).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.87 (2H, s), 8.25 (1H, t, J = 2 Hz), 8.16 (1H, dt, J = 8, 2 Hz), 7.75 (1H, ddd, J = 8, 2, 1 Hz), 7.62 (1H, t, J = 8 Hz), 3.98 (3H, s).

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

EJEMPLO DE REFERENCIA 36

2-Cloro-5-metiltiopirimidina

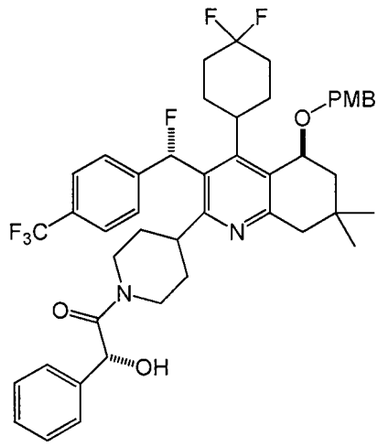


Una solución de 1.00 g (5.17 mmol) de 5-bromo-2-cloropirimidina y 551 μl (6.20 mmol) de disulfuro de dimetilo en 26 ml de tetrahidrofurano se enfrió a - 78°C y 1.89 ml (5.17 mmol) de solución de n-butil litio/n-hexano 2.73N se añadió al mismo, y la solución de reacción se agitó durante 2 horas. Después de la finalización de la reacción, la solución acuosa saturada de cloruro de amonio se agregó a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro, y luego el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 90/10 (V/V)] y la fracción incluyendo el compuesto deseado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 149 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 18%).

Espectro ^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.49 (2H, s), 2.54 (3H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 37

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



(37-1) Preparación del compuesto del título

A 501 mg (0.742 mmol) de (-)-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina, que se obtuvo por un método similar al del ejemplo de referencia 10, 113 mg (0.743 mmol) de ácido (R)-D-(-)-mandélico, 255 µl (1.46 mmol) de diisopropiletilamina y 5 ml de cloruro de metileno se añadieron. Después, 143 mg (0.746 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida se agregó a la solución de reacción y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. Además, 143 mg (0.746 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 133 mg (1.09 mmol) de 4-dimetilaminopiridina se añadieron a la solución de reacción y se agitó la solución de reacción a temperatura

ambiente durante 4 días. Se añadió agua a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Después de secar con sulfato de magnesio anhidro, el solvente se destiló bajo presión reducida. El residuo obtenido se sometió a cromatografía de columna en gel de sílice [n-hexano/acetato de etilo = 80/20 (V/V)] para proporcionar 156 mg del compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento: 26%).

Espectro ^{1}H-RMN (300 MHz, CD_2Cl_2) δ ppm: 7.61, 7.54 (total 2H, cada d, J = 8 Hz), 7.42-6.98 (10H, m), 6.85 (2H, d, J = 8 Hz), 5.11 (1H, d, J = 6 Hz), 4.88-4.28 (2H, m), 4.80, 4.78 (total 1H, cada d, J = 10, 11 Hz), 4.71, 4.66 (total 1H, cada d, J = 6, 7 Hz), 4.38, 4.37 (total 1H, cada d, J = 11 Hz), 3.76 (3H, s), 3.63-3.53, 3.45-3.34 (total 1H, cada m), 3.24-3.05 (1H, m), 2.91-2.39 (4H, m), 2.29-2.06 (3H, m), 2.01-1.43 (11H, m), 1.19 (3H, s), 1.06, 1.05 (total 3H, cada s), 0.76-0.58 (1H, m).

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

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

Se añadieron 800 µl de metanol a 3.5 mg del compuesto del título obtenido en el ejemplo de referencia (37-1) y se disolvió y luego se evaporó lentamente y naturalmente metanol para proporcionar un monocristal en forma de aguja. Se realizó el análisis de estructura cristalina de rayos x para el monocristal obtenido.

Se colectaron los datos de intensidad de difracción bajo corriente

de aire a temperaturas extremadamente bajas (-150°C) utilizando un aparato para analizar la estructura de rayos X monocristalina, Rigaku R-AXIS RAPID. Después de la determinación de la estructura con el método directo usando el software CrystalStructure, se realizó el refinamiento de la estructura con el método de mínimos cuadrados de matriz completa, en donde el factor de temperatura de átomos no de hidrógeno es anisotrópico y el factor de temperatura de un átomo de hidrógeno era isótropico. Los datos cristalográficos obtenidos fueron $C_{46}H_{50}F_6N_2O_4$, M_w = 808.90, sistema monoclínico, grupo espacial $P2_1$, a = 6.24540 (19) Å, b = 22.2621 (7) Å, c = 14.9460 (4) Å, β = 90.3970 (19)°, V = 2077.97 (11) $Å^3$, Z = 2 and D_{calc} = 1.293 g/cm^3. El valor de R final 0.0599 se obtuvo para 24045 reflexiones.

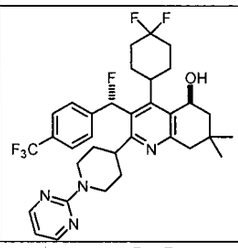
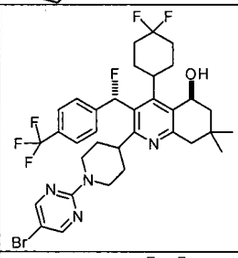
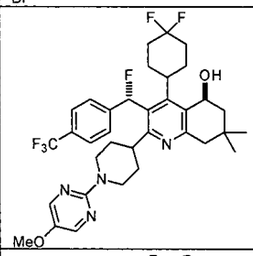
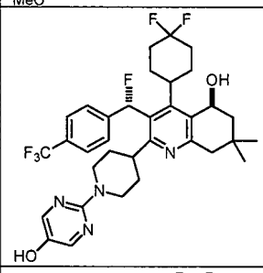
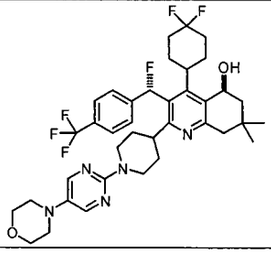
El hecho de que la configuración absoluta del carbono asimétrico de la parte de ácido mandélico introducida el compuesto fue la configuración R, se determinaron las configuraciones absolutas de los otros carbonos asimétricos del compuesto del título. La configuración absoluta del carbono en la posición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

El nombre del compuesto y la fórmula estructural química incluyendo las configuraciones absolutas de cada compuesto de los ejemplos y los ejemplos de referencia son como se muestra en el cuadro 1 (cuadros 1-1

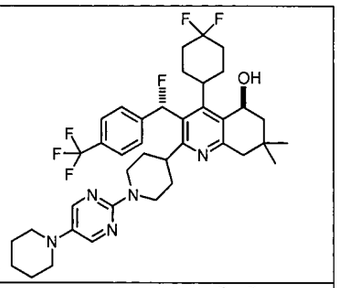
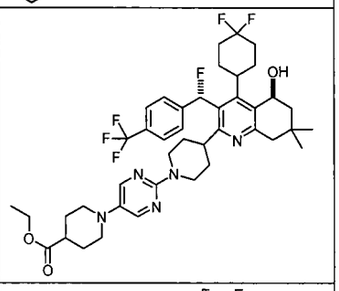
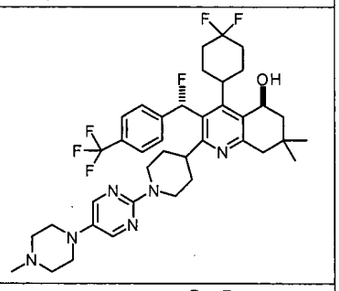
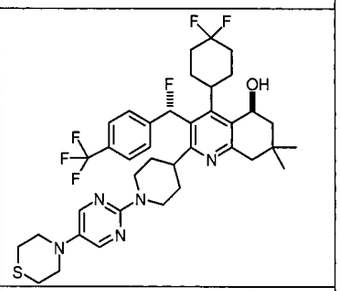
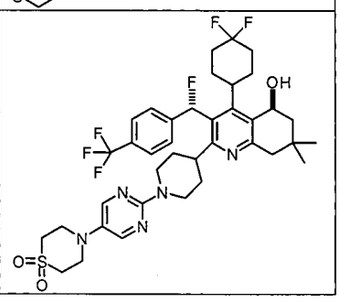
a 1-18) descrito a continuación. Las configuraciones absolutas en la fórmula estructural química descritas posteriormente son las mismas que aquellas que se muestran en la fórmula general (I-1) descrita anteriormente.

CUADRO 1

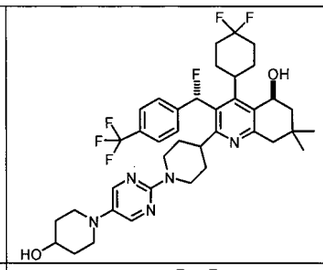
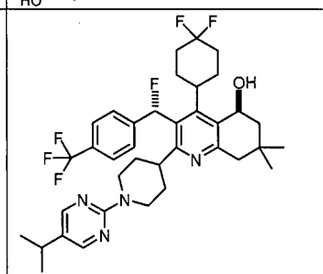
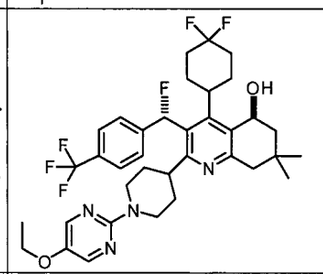
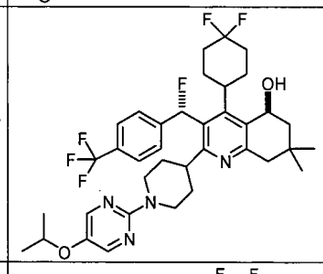
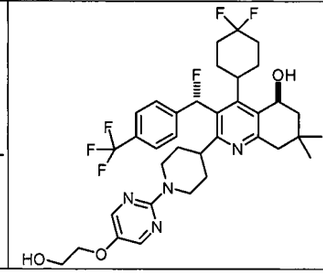
CUADRO 1-1

Ejemplo/ Ejemplo de referencia No.	Nombre del compuesto	Fórmula estructural
Ejemplo 1	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 2	(5S)-2-[1-(5-Bromopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 3	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-metoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 4	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-hidroxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 5	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(morfolin-4-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	

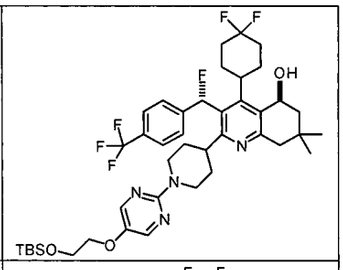
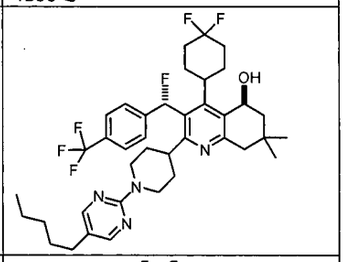
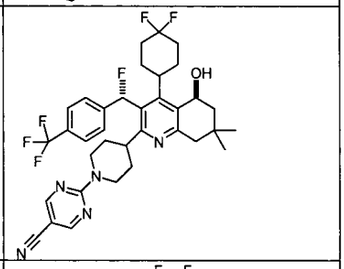
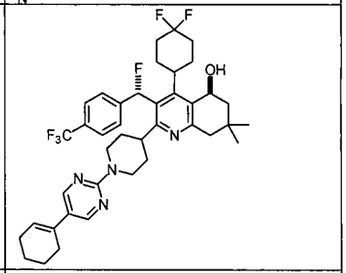
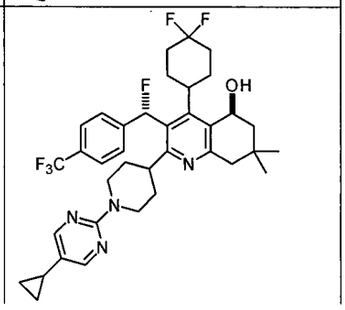
CUADRO 1-2

Ejemplo 6	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(piperidin-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 7	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-(1-{5-[4-(etoxicarbonil)piperidin-1-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 8	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 9	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(tiomorfolin-4-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 10	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(1,1-dioxidetiomorfolin-4-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	

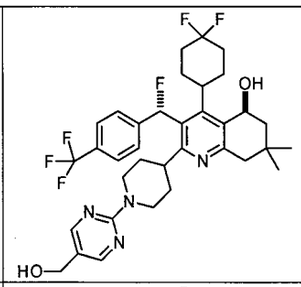
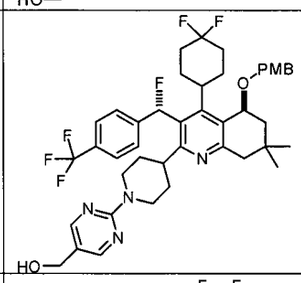
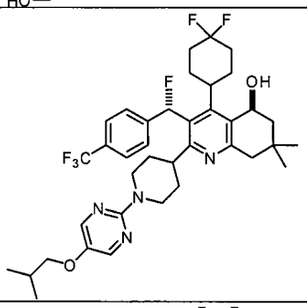
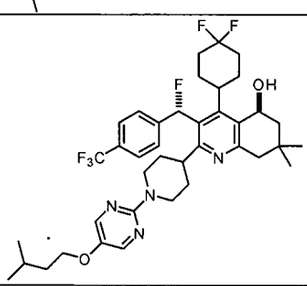
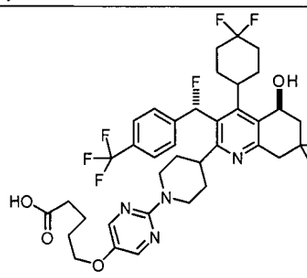
CUADRO 1-3

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

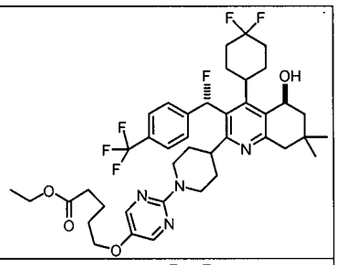
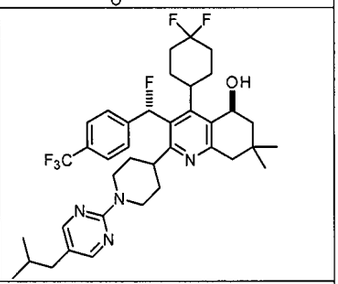
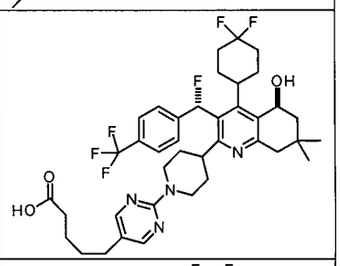
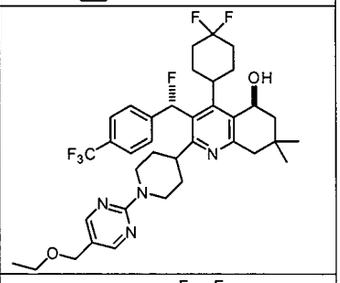
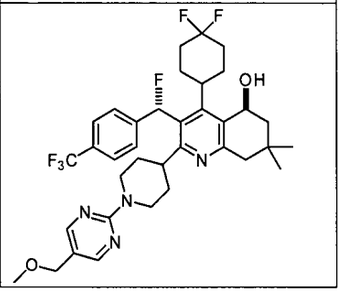
CUADRO 1-4

Intermedio del ejemplo 15	(5S)-2-{1-[5-(2-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}etoxipirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin 5-ol	
Ejemplo 16	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-pentilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 17	(5S)-2-[1-(5-Cianopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 18	(5S)-2-{1-[5-(Ciclohex-1-en-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 19	(5S)-2-[1-(5-Ciclopropilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	

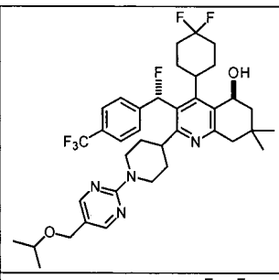
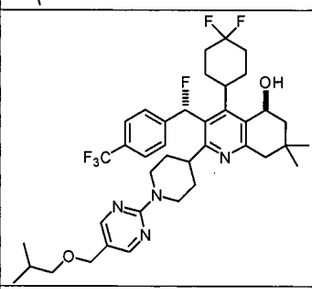
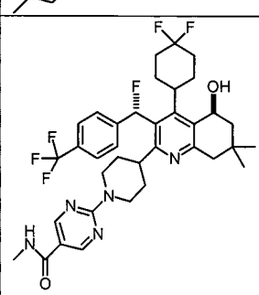
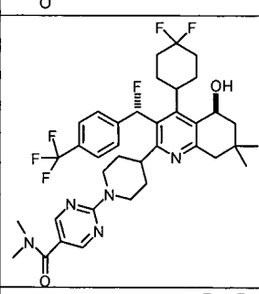
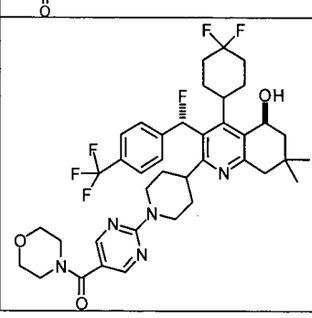
CUADRO 1-5

Ejemplo 20	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-[5-(hidroximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Intermedio del ejemplo 20	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-[5-(hidroximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	
Ejemplo 21	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(2-metilpropoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 22	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 23	(5S)-2-{1-[5-(4-Carboxibutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	

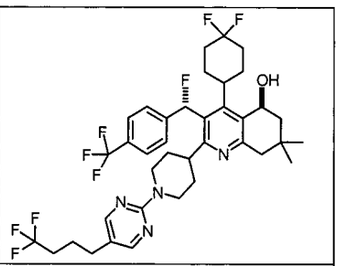
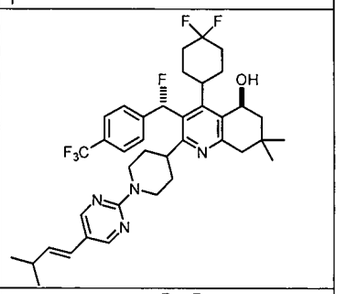
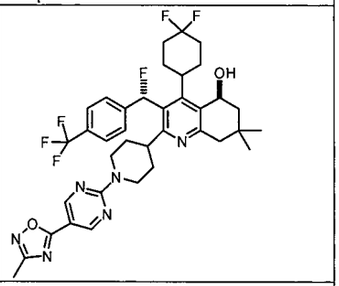
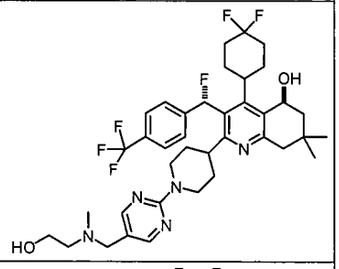
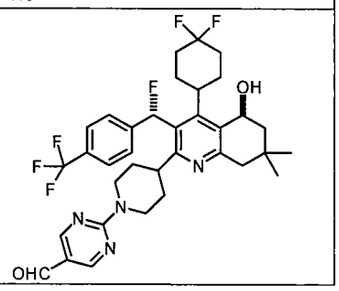
CUADRO 1-6

Ejemplo (23-1)	(5S)-2-{1-[5-(4-Etoxicarbonilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 24	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(2-metilpropil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 25	(5S)-2-{1-[5-(4-Carboxibutil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 26	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(etoximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 27	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(metoximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	

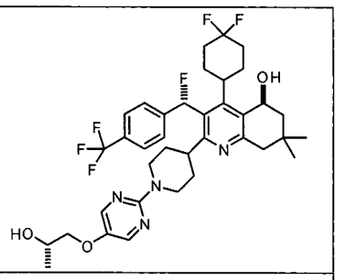
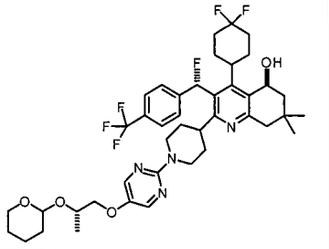
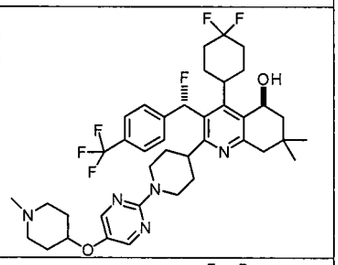
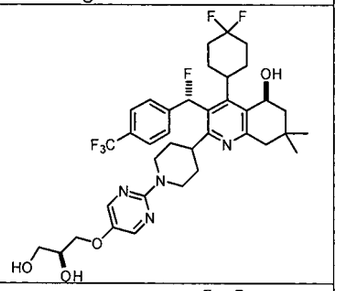
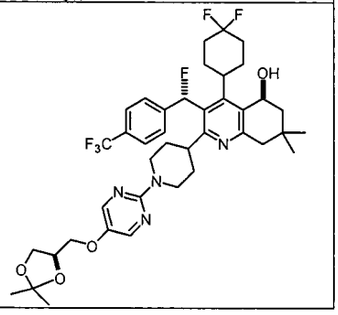
CUADRO 1-7

Ejemplo 28	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(propan-2-iloxi)metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 29	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(2-metilpropoxi)metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 30	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(metilcarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 31	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(dimetilcarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 32	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	

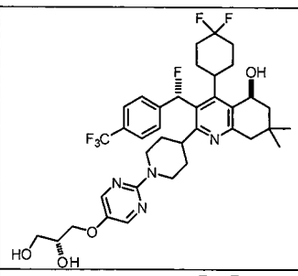
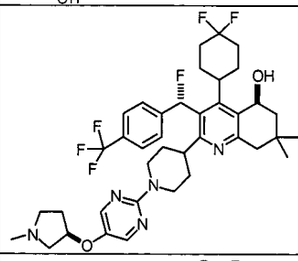
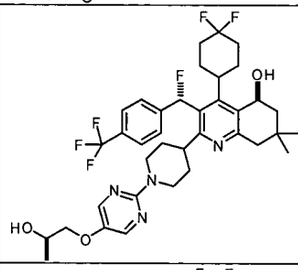
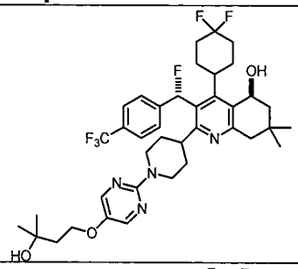
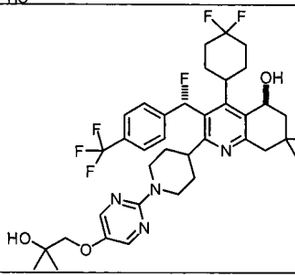
CUADRO 1-8

Ejemplo 33	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(4,4,4-trifluorobutil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 34	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(1E)-3-metilbut-1-en-1-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 35	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 36	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-(5-{[(2-hidroxietil)(metil)amino]metil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo (36-1)	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-formilpirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	

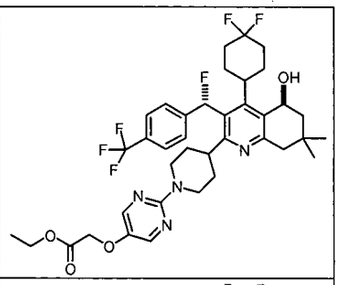
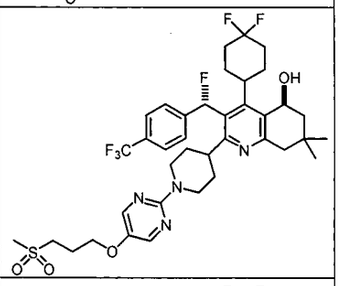
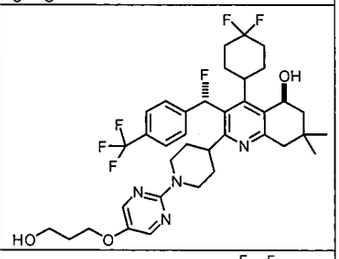
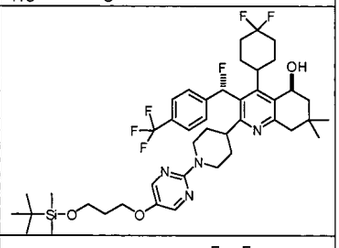
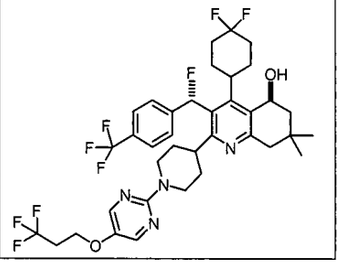
CUADRO 1-9

Ejemplo 37	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-{[(2S)-2-hidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Intermedio del ejemplo 37	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[(2S)-2-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)propil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 38	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin 5-ol	
Ejemplo 39	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(2S)-2,3-dihidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Intermedio del ejemplo 39	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}pirimidin-2-ilpiperidin-4-il]-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	

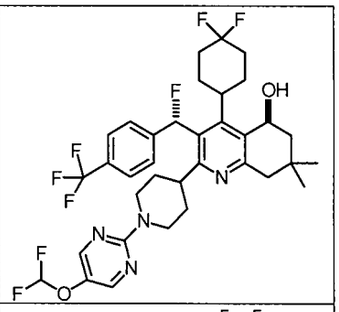
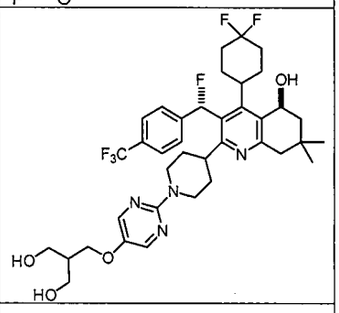
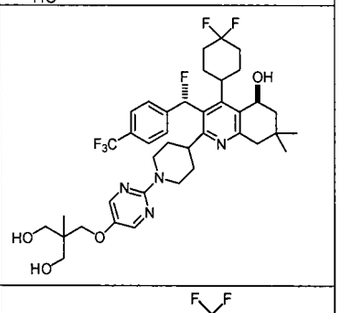
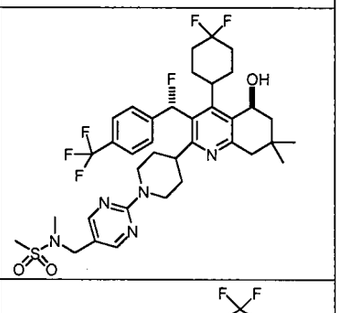
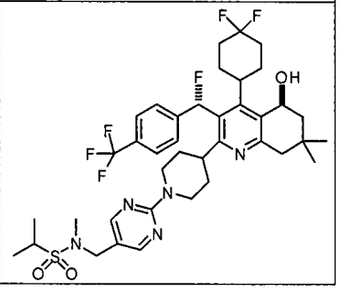
CUADRO 1-10

Ejemplo 40	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(2R)-2,3-dihidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 41	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[(3R)-1-metillpirrolidin-3-il]oxi}pirimidin-2-il)piperidina-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 42	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-{[(2R)-2-hidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 43	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 44	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	

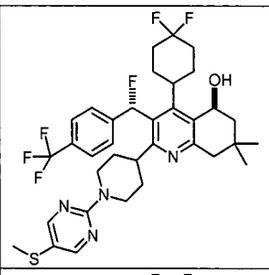
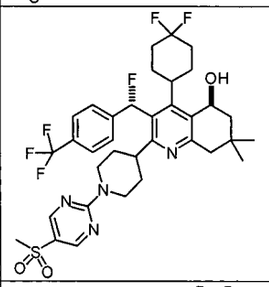
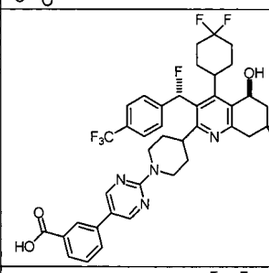
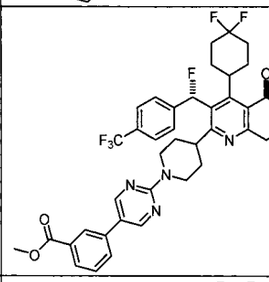
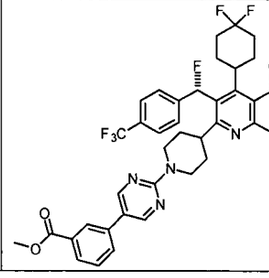
CUADRO 1-11

Intermedio del ejemplo 44	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(2-etoxi-2-oxoetoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 45	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[3-(metilsulfonil)propoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 46	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(3-hidroxipropoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin 5-ol	
Intermedio del ejemplo 46	(5S)-2-{1-[5-(3-{[terc-Butil)(dimetil)silil]oxi}propoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 47	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(3,3,3-trifluoropropoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	

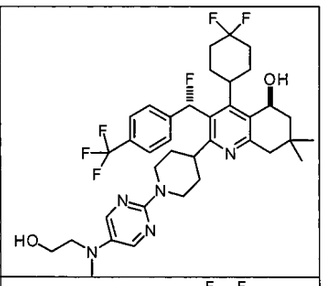
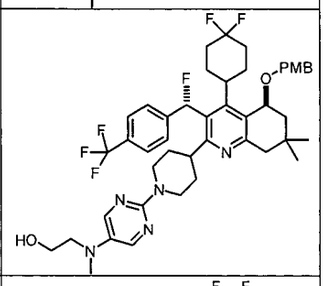
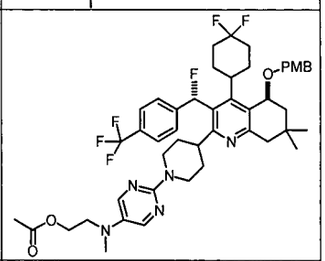
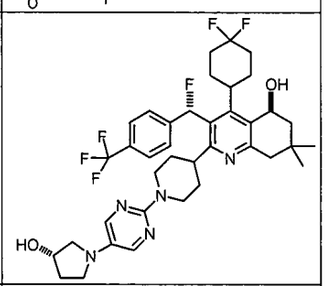
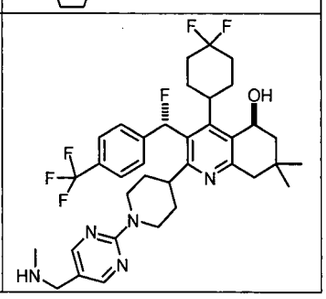
CUADRO 1-12

Ejemplo 48	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(difluorometoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 49	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin –5-ol	
Ejemplo 50	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin –5-ol	
Ejemplo 51	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[metil(metilsulfonil)amino]metil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 52	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[metil(propano-2-ilsulfonil)amino]metil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	

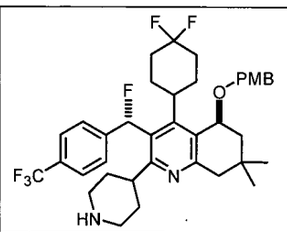
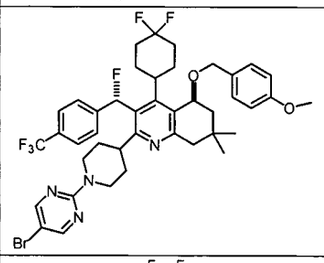
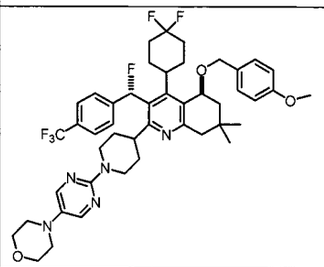
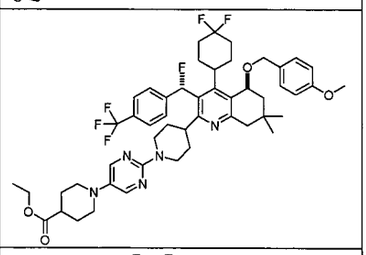
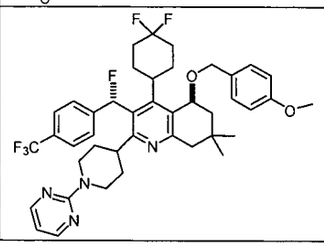
CUADRO 1-13

Ejemplo 53	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-metiltiopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 54	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(metilsulfonil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Ejemplo 55	(5S)-2-{1-[5-(3-Carboxifenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin 5-ol	
Intermedio 1 del ejemplo 55	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-(1-{5-[3-(metoxicarbonil)fenil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	
Intermedio 2 del ejemplo 55	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[3-(metoxicarbonil)fenil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	

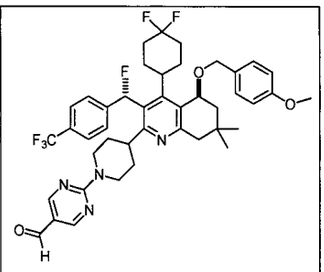
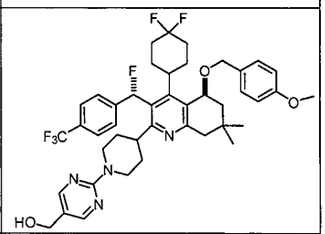
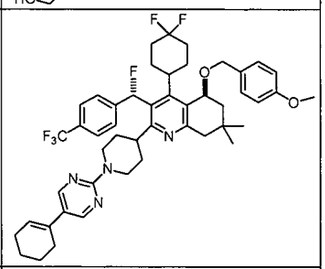
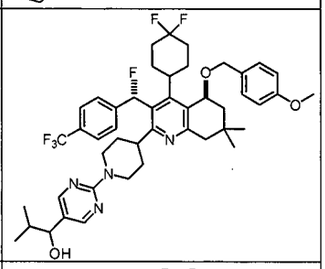
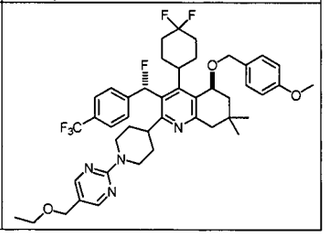
CUADRO 1-14

Ejemplo 56	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	
Intermedio 1 del ejemplo 56	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	
Intermedio 2 del ejemplo 56	(5S)-2-(1-{5-[(2-Acetoxietil)(metil)amino]pirimidin-2-il}piperidin-4-il-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	
Ejemplo 57	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin –5-ol	
Ejemplo 58	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(metilamino)metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol	

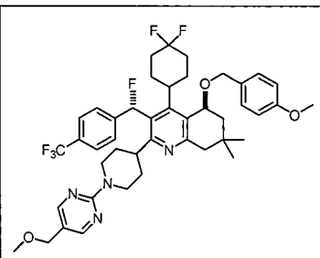
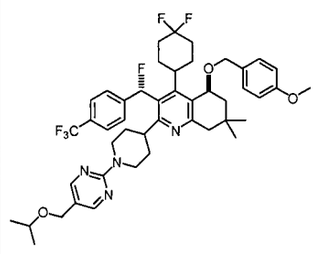
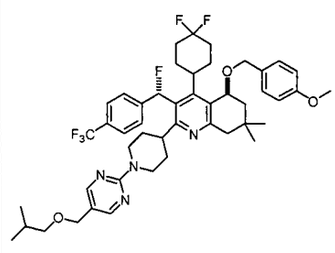
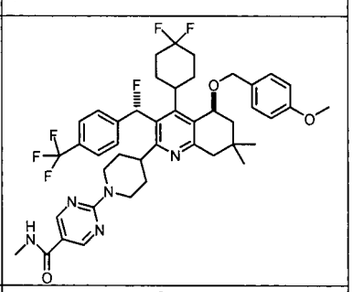
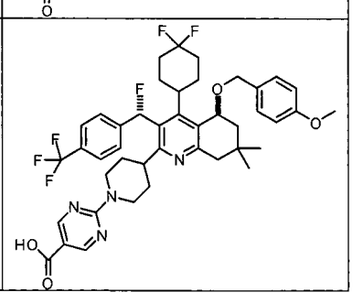
CUADRO 1-15

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

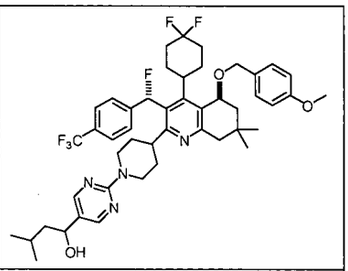
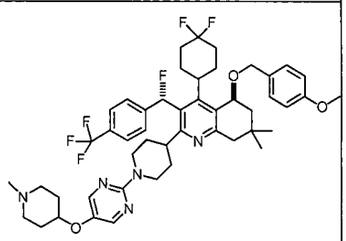
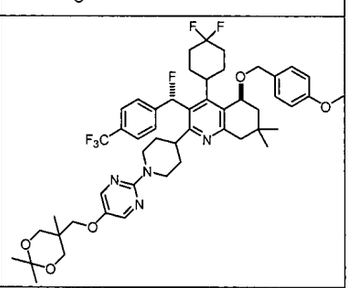
CUADRO 1-16

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

CUADRO 1-17

Ejemplo de referencia 22	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-2-{1-[5-(metoximetil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	
Ejemplo de referencia 23	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(propan-2-iloxi)metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	
Ejemplo de referencia 24	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(2-metilpropoxi)metil]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	
Ejemplo de referencia 25	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-{1-[5-(metilcarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	
Intermedio del ejemplo de referencia 25	(5S)-2-[1-(5-Carboxipirimidin-2-il)piperidin-4-il]-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	

CUADRO 1-18

Ejemplo de referencia 27	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(1-hidroxi-3-metilbutil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	
Ejemplo de referencia 29	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	
Ejemplo de referencia 34	(5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-5-[(4-metoxibencil)oxi]-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)metoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolina	

EJEMPLO DE PRUEBA 1

Prueba de actividad de inhibición de CETP (*in vitro*, basado en regulador de pH)

(1) Preparación de HDL reconstituido

Colesterol (1.125 μmol), fosfatidil colina (4.5 μmol) y éster colesterilo [^{14}C]-etiquetado (2.0 μCi; 40 μl) se tomaron en un tubo de ensayo de vidrio se mezclaron bien con un vórtice, y se secó bajo una corriente de gas nitrógeno, de modo que se formó una película delgada. La mezcla obtenida se disolvió en etanol (200 μl), que se designó como solución A. Una solución de PBS [una solución mezclada de Na_2HPO_4 (30 mM), KH_2PO_4 (8.8 mM), NaCl (60 mM) y EDTA (pH 7.4; 0.67 mM) 4 ml] se tomó en un tubo y la solución de reacción se agitó vigorosamente con un vórtice bajo una corriente de nitrógeno. La solución A descrita anteriormente se inyectó suavemente en esta mezcla con una jeringa y la solución de reacción se agitó vigorosamente con un vórtice durante 5 minutos bajo una corriente de nitrógeno. Colato de sodio (200 mM; 0.38 ml) se añadió a la mezcla obtenida y la solución de reacción se agitó durante 2 minutos. Proteína ApoA-I (3 mg) se añadió a la mezcla obtenida y la solución de reacción se agitó durante 2 minutos. La mezcla obtenida se ajustó a 5 ml con la solución de PBS y después se dializó luego con solución de PBS. La mezcla obtenida se diseñó como el HDL reconstituido.

(2) Preparación de lipoproteína aceptora

Se añadió NaBr al plasma de una persona sana y la densidad de la mezcla se ajustó a 1.019, y la mezcla se sometió a centrifugación gradiente de densidad (40000 rpm, durante 16 horas) para eliminar la fracción que tiene una densidad de menos de 1.019. Se añadió NaBr a la mezcla obtenida y la densidad de la solución se ajustó a 1.063 y la solución se sometió a centrifugación gradiente de densidad (40000 rpm, 18 horas) para proporcionar la fracción que consiste de IDL (lipoproteína de densidad intermedia) y LDL (1.019 < densidad < 1.063). Se dializó la fracción obtenida con la solución de PBS. La mezcla obtenida se diseñó como la lipoproteína aceptora.

(3) Medición de actividad de inhibición de CETP

Una proteína CETP humana recombinante (fabricada por Roar Biomedical Inc.; 4.5 ng), la lipoproteína aceptora descrita en (2) anterior (32.5 μg) y 5,5'-ditio-bis-(ácido 2-nitrobenzoico) (7 mM, 15 μl) se tomaron en una placa de 96 pozos y la cantidad total de la mezcla se ajustó a 48.5 μl con la solución de PBS. El compuesto de prueba [solución de DMSO (concentración: 0.15, 0.5, 1.5, 5, 15, 50, 150 y 500 μM; 1,5 μl] se agregó a cada pozo y la mezcla se incubó en un baño termostático a 37°C durante 60 minutos. La HDL reconstituida (50 μl) descrita en (1) anterior se añadió a cada pozo y la mezcla se hizo reaccionar en un baño termostático a 37°C durante 60 minutos. La placa de 96 pozos se movió sobre hielo y un reactivo de precipitación [una solución mezclada de cloruro de magnesio (60 mM) y 0.1% de sulfato de

dextrán [1/1(v/v)]; 15 μl] se agregó a cada pozo, y después la mezcla se dejó reposar en hielo durante 15 minutos. La solución de reacción (80 μl) en cada pozo se movió a una placa de filtro y se centrifugó a 1500 rpm durante 1 minuto y el filtrado que pasó a través del filtro se diseñó como la fracción de HDL y su radiactividad se midió con un contador de centelleo. La disminución del porcentaje de radiactividad en el caso donde el compuesto de prueba se añadió en comparación con el caso donde el compuesto de prueba no se añadió se diseñó como el porcentaje de inhibición de CETP. Se calculó el valor de IC_{50} del porcentaje de inhibición de CETP.

(4) Resultados

Los resultados de prueba del compuesto de la presente invención se mostraron en el cuadro 2.

CUADRO 2

No. de ejemplo	IC_{50} (nM)
1	83
2	150
3	51
4	73
5	250
6	66
8	19
9	122
10	49
11	46
12	103
13	92
14	97
15	37
16	243
17	217
18	177
19	198
20	255
21	99
22	111

No. de ejemplo	IC_{50} (nM)
42	22
43	9
44	21
45	13
46	16
47	31
48	42
49	8

El compuesto de la presente invención tiene actividad de inhibición de CETP excelente en la prueba actual y es útil como un medicamento para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, hipercolesterolemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL alta, arteriosclerosis, enfermedad cardiaca arterioesclerótica, enfermedad cardiaca coronaria o lo similar.

EJEMPLO DE PRUEBA 2

Prueba de actividad de inhibición de CETP (*in vitro*, basado en plasma)

(1) Preparación de la lipoproteína donadora

Se añadió NaBr al plasma humano y la densidad de la mezcla se ajustó a 1.125, y la mezcla se sometió a centrifugación gradiente de densidad

(40000 rpm, 40 horas) para eliminar la fracción que tiene una densidad de menos de 1.125. Se añadió NaBr a la mezcla obtenida y la densidad de la mezcla se ajustó a 1.21, y la mezcla se sometió a centrifugación gradiente de densidad (40000 rpm, 40 horas) para proporcionar la fracción que tiene la siguiente densidad: 1.125 < densidad < 1.21. Se dializó la fracción obtenida con la solución de PBS. La mezcla obtenida se diseñó como la fracción de HDL_3. Fosfatidil colina (5 mg) y éster colesterilo [3H]-etiquetado (0.5 mCi; 0.5 ml) se tomaron en un tubo de ensayo de vidrio y se secaron bajo una corriente de nitrógeno. Solución de PBS (500 μl) se añadió a la mezcla obtenida y se mezcló la mezcla durante 30 minutos bajo la irradiación de onda ultrasónica. La fracción de HDL_3 (1.75 mg) y el suero humano de disminución de lipoproteína (LPDS; 12 mg) se añadieron a la mezcla obtenida y la cantidad total de la mezcla se ajustó a 3.5 ml con la solución de PBS. La mezcla obtenida se incubó a 37°C durante 48 horas. Se añadió NaBr a la mezcla obtenida y la densidad de la mezcla se ajustó a 1.063 y la mezcla se sometió a centrifugación gradiente de densidad (40000 rpm, 18 horas) para eliminar la fracción que tiene una densidad de menos de 1.063. Se añadió NaBr a la fracción obtenida y la densidad de la mezcla se ajustó a 1.21, y la mezcla se sometió a centrifugación gradiente de densidad (40000 rpm, 40 horas) para proporcionar la fracción que tiene la siguiente densidad: 1.063 < densidad < 1.21. Se dializó la fracción obtenida con la solución de PBS y la mezcla se diseñó como la lipoproteína donadora.

(2) Medición de actividad de inhibición de CETP

La lipoproteína donadora descrita en (1) anterior (2 μl) y el compuesto de prueba [solución de DMSO (concentración: 0.15, 0.5, 1.5, 5, 15, 50, 150 y 500 μM; 1 μl] se mezcló con el plasma humano o el plasma (37 μl) recolectado de ratones transgénicos dobles en el que se introdujo el gen CETP y Apo B humano (más adelante, ratones Tg CETP/apoB; J. Lipid Res., 1995, Vol. 36, pp. 1082-1091) y la mezcla se agregó a una placa de de fondo V de 96 pozos (total 40 μl). La mezcla se mezcló ligeramente y luego se hizo reaccionar a 37°C por 2 horas. La placa de fondo V de 96 pozos se movió sobre hielo y un reactivo de precipitación [una solución mezclada de cloruro de magnesio (200 mM) y 0.2% de sulfato de dextrano [1/1(v/v)]; 10 μl] se agregó a cada pozo, y después la mezcla se dejó reposar en hielo durante 15 minutos. La solución de reacción (40 μl) en cada pozo se movió a una placa del filtro y se centrifugó a 1500 rpm durante 1 minuto. El filtrado que pasó a través del filtro se diseñó como la fracción de HDL y la fracción que se mantuvo en el filtro se diseñó como la fracción de LDL, y la radioactividad de cada fracción se midió con un contador de centelleo, respectivamente. El porcentaje de transferencia de éster colesterilo se calculó de las radioactividades de la fracción de HDL y la fracción de LDL antes y después de la reacción a 37°C de acuerdo con la fórmula descrita posteriormente.

Porcentaje de transferencia de éster colesterilo (%)

= [[Radioactividad de la fracción de LDL (después de reacción) -

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

La disminución del porcentaje en el porcentaje de transferencia de éster colesterilo en el caso donde el compuesto de prueba se añadió en comparación con el del caso donde el compuesto de prueba no se añadió se diseñó como el porcentaje de inhibición de CETP. Se calculó el valor de IC_{50} del porcentaje de inhibición de CETP.

El compuesto de la presente invención tiene actividad de inhibición de CETP excelente en la prueba actual y es útil como un medicamento para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, hipercolesterolemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL alta, arteriosclerosis, enfermedad cardiaca arterioesclerótica, enfermedad cardiaca coronaria o lo similar.

EJEMPLO DE PRUEBA 3

Prueba de actividad de inhibición de CETP (*in vitro*, fluorescencia, basado en plasma)

Reactivo A (73 μl) de ensayo de actividad de CETP *ex vivo* (RB-EVAK) fabricado por Roar Biomedical Inc. se mezcló con el reactivo B (311 μl) del mismo para preparar el reactivo C. 2.5 μl del reactivo C se mezcló con el plasma humano o el plasma recolectado de ratones Tg CETP/ApoB (46.5 μl) y

la mezcla se agregó a una placa negra de 96 pozos (Half Area, No. 3694 fabricado por Corning). El compuesto de prueba [solución de DMSO (concentración: 0.15, 0.5, 1.5, 5, 15, 50, 150 y 500 μM; 1 μl] se agregó a cada pozo y la mezcla se mezcló ligeramente. La mezcla se hizo reaccionar durante 90 minutos en un baño termostático a 37°C y la intensidad de fluorescencia de la muestra en cada pozo se midió (longitud de onda de excitación: 485 nm, longitud de onda de fluorescencia: 530 nm) con un lector de placa de fluorescencia (fabricado por LJL Biosystems; Analyst HT). La intensidad de fluorescencia en la reacción usando el plasma de ratones tipo silvestre se dedujo como una muestra en blanco y la disminución del porcentaje en la intensidad de fluorescencia en el caso donde el compuesto de prueba se añadió en comparación con los del caso donde el compuesto de prueba no se agregó se diseñó como el porcentaje de inhibición de CETP. Se calculó el valor de IC_{50} del porcentaje de inhibición de CETP.

El compuesto de la presente invención tiene actividad de inhibición de CETP excelente en la prueba actual y es útil como un medicamento para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, hipercolesterolemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL alta, arteriosclerosis, enfermedad cardiaca arterioesclerótica, enfermedad cardiaca coronaria o lo similar.

EJEMPLO DE PRUEBA 4

Prueba del efecto farmacológico en ratones (ratones *in vivo* y ratones *ex vivo*)

(1) Administración del compuesto

El compuesto de prueba se disolvió en un solvente mezclado de propilenglicol-Tween 80 (nombre comercial) [4/1(v/v)] y se administró por vía oral a ratones Tg CETP/apoB durante 2 o 7 días. Se recolectó la sangre antes de la administración y 14 o 24 horas después de la administración en el 2° o 7° día.

(2) Medición del contenido de colesterol en plasma

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

(3) Medición de los contenidos de colesterol HDL y el colesterol no-HDL

El perfil de lipoproteína se analizó por HPLC (columna: Lipopropack XL, fabricado por Tosoh Corp.). Los contenidos del colesterol de HDL y colesterol de no-HDL se calcularon de acuerdo con la fórmula de cálculo descrita a continuación.

Contenido de colesterol de HDL = contenido de colesterol en

plasma x (área pico de colesterol de HDL/suma de cada área pico)

Contenido de colesterol no-HDL = contenido de colesterol en plasma x (área pico de colesterol no-HDL/suma de cada área pico)

(4) Preparación de lipoproteína donadora

Se añadió NaBr al plasma humano y la densidad de la mezcla se ajustó a 1.125, y la mezcla se sometió a centrifugación gradiente de densidad (40000 rpm, 40 horas) para eliminar la fracción que tiene una densidad de menos de 1.125. Se añadió NaBr a la mezcla obtenida y la densidad de la mezcla se ajustó a 1.21, y la mezcla se sometió a centrifugación gradiente de densidad (40000 rpm, 40 horas) para proporcionar la fracción que tiene la siguiente densidad: 1.125 < densidad < 1.21. Se dializó la fracción obtenida con la solución de PBS. La mezcla obtenida se diseñó como la fracción de HDL_3. Fosfatidil colina (5 mg) y éster colesterilo etiquetado con tritio (0.5 mCi; 0.5 ml) se tomaron en un tubo de ensayo de vidrio y se secaron bajo una corriente de nitrógeno. La solución de PBS (500 μl) se añadió a la mezcla obtenida y la mezcla se mezcló bajo irradiación de onda ultrasónica durante 30 minutos. La fracción de HDL_3 (1.75 mg) y el suero humano de disminución de lipoproteína (12 mg) se añadió a la mezcla obtenida y la cantidad total de la mezcla se ajustó a 3.5 ml con la solución de PBS. La mezcla obtenida se incubó a 37°C durante 48 horas. Se añadió NaBr a la mezcla obtenida y la densidad de la mezcla se ajustó a 1.063, y la mezcla se sometió a centrifugación gradiente de densidad (40000 rpm, 18 horas) para eliminar la

fracción que tiene una densidad de menos de 1.063. Se añadió NaBr a la fracción obtenida y la densidad de la mezcla se ajustó a 1.21, y la mezcla se sometió a centrifugación gradiente de densidad (40000 rpm, 40 horas) para proporcionar la fracción que tiene la siguiente densidad: 1.063 < densidad < 1.21. Se dializó la fracción obtenida con la solución de PBS. La mezcla obtenida se diseñó como la lipoproteína donadora.

(5) Medición de actividad de inhibición de CETP (fluorescencia, *ex vivo*)

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

El compuesto de la presente invención tiene actividad de inhibición de CETP excelente, incrementando la acción en la concentración de colesterol de HDL o disminuyendo la acción en la concentración de colesterol de LDL en la prueba actual y es útil como un medicamento para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, hipercolesterolemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL alta, arteriosclerosis, enfermedad cardiaca arterioesclerótica, enfermedad cardiaca coronaria o lo similar.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 1

Cápsula dura

El compuesto en polvo del ejemplo 1 (100 mg), lactosa (150 mg), celulosa (50 mg) y estearato de magnesio (6 mg) se llenan en una cápsula de gelatina dura de dos-escisiones estándar para preparar una cápsula dura y la cápsula dura se lavó y secó.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 2

Cápsula suave

Una mezcla de un material aceitoso digestible tal como aceite de soya y aceite de oliva y el compuesto del ejemplo 2 se inyectaron en gelatina de modo que contiene 100 mg de ingrediente activo para preparar una cápsula suave y la cápsula suave se lavó y secó.

EJEMPLO DE FORMULACIÓN 3

Tableta

Una tableta se preparó de acuerdo con un método que es bien conocido en el campo de la ciencia de formulación usando el compuesto del ejemplo 3 (100 mg), dióxido de silicio coloidal (0.2 mg), estearato de magnesio (0.2 mg), celulosa microcristalina (0.2 mg), almidón (0.2 mg) y lactosa (98.8 mg). La tableta obtenida se puede recubrir según sea necesario.

Aplicabilidad industrial

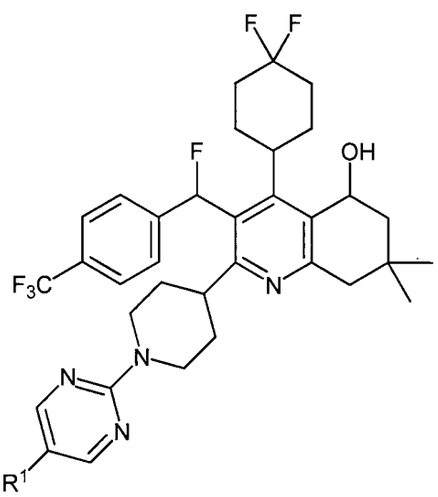
El compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención tiene excelentes propiedades en términos de actividad de inhibición del CETP, incrementado la acción en la concentración de colesterol de HDL, disminuyendo la acción en la concentración de colesterol de LDL, el rápido inicio del efecto farmacológico, efecto farmacológico prolongado, estabilidad física, solubilidad, capacidad de absorción oral, concentración de sangre, permeabilidad de membrana celular, estabilidad metabólica, migración de tejido, biodisponibilidad (BA), interacción de fármaco-fármaco, toxicidad o lo similar, y es útil como un medicamento para un animal de sangre caliente (en particular, para un ser humano). El medicamento descrito anteriormente es un medicamento para el tratamiento o profilaxis de, preferiblemente dislipidemia,

hipercolesterolemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL alta, hipertrigliceridemia, arteriosclerosis, enfermedad cardiaca arterioesclerótica, enfermedad cardiaca coronaria (incluyendo insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, angina de pecho, isquemia cardiaca, trastorno cardiovascular y restenosis relacionada con angioplastia), enfermedad cerebrovascular (incluyendo infarto cerebral y apoplejía), enfermedad vascular periférica (incluyendo complicaciones vasculares diabéticas) u obesidad, más preferentemente dislipidemia, hipercolesterolemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL alta, arteriosclerosis, enfermedad cardiaca arterioesclerótica o enfermedad cardiaca coronaria, además preferentemente dislipidemia, colesterolemia de HDL baja, arteriosclerosis o enfermedad coronaria y aún más preferiblemente colesterolemia de HDL baja o arteriosclerosis.

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN

REIVINDICACIONES

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



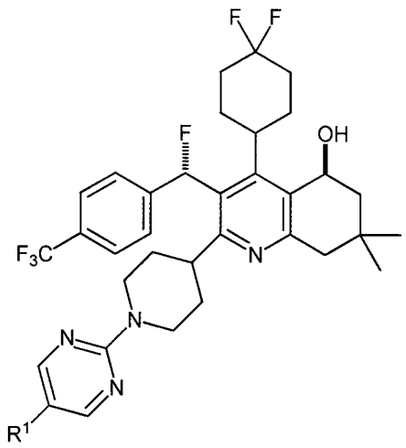
(I)

donde R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alcoxi de C_1-C_6)-(alquilo de C_1-C_6), un grupo hidroxi(alcoxi de C_1-C_6)-(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6)amino-(alquilo de C_1-C_6), un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_6)amino-(alquilo de C_1-C_6), un grupo [N-(alquilo de C_1-C_6)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_6)amino]-(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino-(alquilo de C_1-C_6), un grupo [N-(alquilo de C_1-C_6)-N-(alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino]-(alquilo de C_1-C_6), un grupo carboxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo halógeno(alquilo de C_1-C_6), un grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)-(alquilo de C_1-C_6), un grupo alquenilo de C_2-C_6, un grupo alquinilo de C_2-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo

cicloalquenilo de C_3-C_8, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo hidroxi(alcoxi de C_1-C_6), un grupo (alcoxi de C_1-C_6)-(alcoxi de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfonilo-(alcoxi de C_1-C_6), un grupo carboxi(alcoxi de C_1-C_6), un grupo halógeno(alcoxi de C_1-C_6), un grupo alquiltio de C_1-C_6, un grupo alquilsulfinilo de C_1-C_6, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6, un grupo amino, un grupo alquilamino de C_1-C_6, un grupo di(alquilo de C_1-C_6)amino, un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_6)amino, un grupo N-(alquilo de C_1-C_6)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo formilamino, un grupo (alquilo de C_1-C_6)carbonilamino, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi de C_1-C_6)carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo (alquilamino de C_1-C_6)carbonilo, un grupo di(alquilo de C_1-C_6)aminocarbonilo, un grupo ciano, un grupo halógeno, un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido en el que el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α, un grupo heterociclilo aromático de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo aromático, sustituido, de 5 o 6 miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α, un grupo heterociclilo saturado, de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo saturado, sustituido, de 5 o 6 miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α, un grupo heterociclilo-(alquilo de C_1-C_6) saturado, de 5 o 6 miembros, un grupo heterociclilo-(alquilo de C_1-C_6) sustituido, saturado, de 5 o 6 miembros en el que el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo

sustituyente α, un grupo heterocicliloxi saturado, de 5 o 6 miembros, un grupo heterocicliloxi saturado, sustituido, de 5 o 6 miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α, un grupo heterociclilcarbonilo saturado, de 5 o 6 miembros o un grupo heterociclilocarbonilo saturado, sustituido, de 5 o 6 miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α, y el grupo sustituyente α representa el grupo formado por un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo halógeno (alquilo de C_1-C_6), un grupo (cicloalquilo de C_3-C_8)-(alquilo de C_1-C_6), un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo halógeno(alcoxi de C_1-C_6), un grupo alquilamino de C_1-C_6, un grupo di(alquilo de C_1-C_6)amino, un grupo carboxi, un grupo (alcoxi de C_1-C_6)carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo (alquilamino de C_1-C_6)carbonilo, un grupo di(alquilo de C_1-C_6)aminocarbonilo, un grupo ciano, un grupo halógeno y un grupo oxo.

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



(I-1)

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado además porque R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alcoxi de C_1-C_6)-(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6)amino -(alquilo de C_1-C_6), un grupo [N-(alquilo de C_1-C_6)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_6) amino]-(alquilo de C_1-C_6), un grupo [N-(alquilo de C_1-C_6)-N-(alquilo de C_1-C_6)sulfonilamino]-(alquilo de C_1-C_6), un grupo carboxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo halógeno(alquilo de C_1-C_6), un grupo alquenilo de C_2-C_6, un grupo cicloalquilo de C_3-C_8, un grupo cicloalquenilo de C_3-C_8, un grupo hidroxi, un grupo alcoxi de C_1-C_6, un grupo hidroxi(alcoxi de C_1-C_6), un grupo (alquilo de C_1-C_6)sulfonilo-(alcoxi de C_1-C_6), un grupo carboxi(alcoxi de C_1-C_6), un grupo halógeno(alcoxi de C_1-C_6), un grupo alquiltio de C_1-C_6, un grupo alquilsulfonilo de C_1-C_6, un grupo N-(alquilo de C_1-C_6)-N-hidroxi(alquilo de C_1-C_6), un grupo (alquilamino de C_1-C_6)carbonilo, un grupo di(alquilo de C_1-C_6)aminocarbonilo, un grupo ciano o un grupo halógeno.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado además porque R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_4, un grupo hidroxi(alquilo de C_1-C_4), un grupo (alcoxi de C_1-C_4)-(alquilo de C_1-C_4), un grupo halógeno(alquilo de C_1-C_4), un grupo alcoxi de C_1-C_4, un grupo hidroxi(alcoxi de C_1-C_6) o un grupo (alquilo de C_1-C_4)sulfonilo-(alcoxi de C_1-C_4).

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado además porque R^1 es un grupo alquilo de C_1-C_4, un grupo halógeno (alquilo de C_1-C_4), un grupo alcoxi de C_1-C_4 o un grupo hidroxi(alcoxi de C_1-C_6).

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado además porque R^1 es un grupo alquilo de C_1-C_4.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado además porque R^1 es un grupo halógeno(alquilo de C_1-C_4).

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado además porque R^1 es un grupo alcoxi de C_1-C_4.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado además porque R^1 es un grupo hidroxi(alcoxi de C_1-C_6).

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado además porque R^1 es un grupo (alquilo C_1-C_4)sulfonilo-(alcoxi de C_1-C_4).

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado además porque R^1 es un grupo fenilo sustituido en el que el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α1, un grupo heterociclilo aromático, sustituido, de 5 o 6-miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α1, un grupo heterociclilo de 5 o 6 miembros, saturado, un grupo heterociclilo saturado, sustituido, de 5 o 6 miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α1, un grupo heterocicliloxi saturado, sustituido, de 5 o 6 miembros en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente α1 o un grupo heterociclilcarbonilo, saturado, de 5 o 6 miembros, y el grupo sustituyente α1 representa el grupo formado por un grupo alquilo de C_1-C_6, un grupo hidroxi, un grupo carboxi y un grupo oxo.

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado además porque R^1 es un grupo heterociclilo, saturado, de 5 o 6 miembros, que contiene

nitrógeno, un grupo heterociclilo, saturado, que contiene nitrógeno, de 5 o 6 miembros, sustituido en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente $\alpha 2$, un grupo heterocicliloxi sustituido, de 5 o 6 miembros, que contiene nitrógeno, saturado en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 4 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente $\alpha 2$ o un grupo heterociclilocarbonilo, de 5 o 6 miembros, que contiene nitrógeno, saturado, y el grupo sustituyente $\alpha 2$ representa el grupo formado por un grupo alquilo de C_1-C_4 y un grupo hidroxi.

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado además porque R^1 es un grupo pirrolidinilo sustituido, un grupo piperazilo sustituido, un grupo pirrolidiniloxi sustituido o un grupo piperidiloxi sustituido en donde el ó los sustituyentes del grupo pirrolidinilo, grupo piperazilo, grupo pirrolidiniloxi y un grupo piperidiloxi representan 1 a 2 grupos seleccionados de forma independiente del grupo sustituyente $\alpha 3$, o un grupo morfolinilcarbonilo, y el grupo sustituyente $\alpha 3$ representa el grupo formado por un grupo metilo y un grupo hidroxi.

14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado además porque R^1 es un grupo fenilo sustituido en donde el(los) sustituyente(s) representa(n) 1 a 2 grupos independientemente seleccionados del grupo sustituyente $\alpha 1$.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado además porque se selecciona del grupo que consiste de (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-2-{1-[5-(4-Carboxibutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-2-{1-[5-(4-Carboxibutil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(metilcarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-{1-[5-(dimetilcarbamoil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-(5-{[(2-hidroxietil)(metil)amino]metil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-{[(2S)-2-hidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-

Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[(1-metilpiperidin-4-il)oxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(2S)-2,3-dihidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-2-[1-(5-{[(2R)-2,3-dihidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-[1-(5-{[(2R)-2-hidroxipropil]oxi}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-(1-{5-[3-(metilsulfonil)propoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-{1-[5-(3-hidroxipropoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(3,3,3-

trifluoropropoxi)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[metil(metilsulfonil)amino]metil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-{[metil(propan-2-ilsulfonil)amino]metil}pirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-[1-(5-metiltiopirimidin-2-il)piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-2-{1-[5-(metilsulfonil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-2-{1-[5-(3-Carboxifenil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}-4-(4,4-difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[(2-hidroxietil)(metil)amino]pirimidin-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol, y (5S)-4-(4,4-Difluorociclohexil)-3-{(S)-fluoro[4-(trifluorometil)fenil]metil}-2-(1-{5-[(3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il]pirimidina-2-il}piperidin-4-il)-7,7-dimetil-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ol.

16.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

17.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16 para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, hipercolesterolemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL alta, hipertrigliceridemia, arteriosclerosis, enfermedad cardiaca arterioesclerótica, enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica u obesidad.

18.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16 para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, colesterolemia de HDL baja, arteriosclerosis o enfermedad cardiaca coronaria.

19.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16 para el tratamiento o profilaxis de colesterolemia de HDL baja.

20.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16 para el tratamiento o profilaxis de arteriosclerosis.

21.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16 para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad causada por una disminución en la concentración en sangre de colesterol de HDL.

22.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16 para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad causada por un aumento en la concentración en sangre de colesterol de LDL.

23.- Un medicamento para inhibir la CETP que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

24.- Un medicamento para aumentar la concentración de colesterol de HDL que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

25.- Un medicamento para disminuir la concentración de colesterol de LDL que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo.

26.- El uso del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para preparar una composición farmacéutica.

27.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 26 para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, hipercolesterolemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL alta, hipertrigliceridemia, arteriosclerosis, enfermedad cardiaca arterioesclerótica, enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica u obesidad.

28.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 26 para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de dislipidemia, colesterolemia de HDL baja, arteriosclerosis o enfermedad

cardiaca coronaria.

29.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 26 para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de colesterolemia de HDL baja.

30.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 26 para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de arteriosclerosis.

31.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para usarse en un método de tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

32.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 31 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado además porque la enfermedad es dislipidemia, hipercolesterolemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL alta, hipertrigliceridemia, arteriosclerosis, enfermedad cardiaca arterioesclerótica, enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica u obesidad.

33.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 31 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado además porque la enfermedad es dislipidemia, colesterolemia de HDL baja, arteriosclerosis o enfermedad cardiaca coronaria.

34.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 31 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado además porque la enfermedad es colesterolemia de HDL baja.

35.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 31 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, caracterizado además porque la enfermedad es arteriosclerosis.

36.- Un método de tratamiento o profilaxis de una enfermedad que comprende la administración a un animal de sangre caliente de una cantidad farmacológicamente eficaz del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

37.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque la enfermedad es dislipidemia, hipercolesterolemia, colesterolemia de HDL baja, colesterolemia de LDL alta, hipertrigliceridemia, arteriosclerosis, enfermedad cardiaca arterioesclerótica, enfermedad cardiaca coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica u obesidad.

38.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque la enfermedad es dislipidemia, colesterolemia de HDL baja, arteriosclerosis o enfermedad cardiaca coronaria.

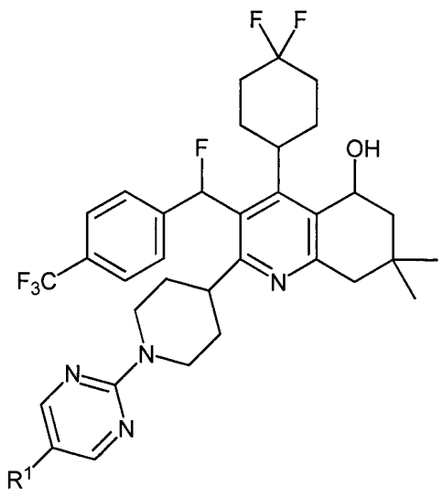
39.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque la enfermedad es colesterolemia de HDL baja.

40.- El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado además porque la enfermedad es arteriosclerosis.

41.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 36 a 40, en donde el animal de sangre caliente es un ser humano.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un compuesto de piridina sustituida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene excelente actividad de inhibición de CETP y es útil como un medicamento; la presente invención proporciona un compuesto representado por una fórmula general (I),



(I)

donde R^1 es H, alquilo opcionalmente sustituido, OH, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo, amino opcionalmente sustituido, carboxi, carbonilo opcionalmente sustituido, CN, halógeno, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo aromático opcionalmente sustituido, heterociclilo saturado opcionalmente sustituido, heterocicliloxi saturado opcionalmente sustituido o heterociclilcarbonilo saturado opcionalmente sustituido, etc., y similares.

Notaría Sexta 6

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C

ICONTEC
CERTIFICADO DE GESTION DE LA CALIDAD
CERTIFICADO SC 3980-1
PRESTACION DEL SERVICIO PUBLICO NOTARIAL
ISO 9001:2000
NTC-ISO 9001:2000

CERTIFIED IQNet MANAGEMENT SYSTEM

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA

CARRERA 9 No. 69-31 - PBX: 317 01 00 - FAX: 314 56 41

Correo Electrónico: notaria6debgta@etb.net.co

ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - -1039 - - - - -

- - - - - - -MIL TREINTA Y NUEVE - - - - - - - - -

DE FECHA: FEBRERO VEINTICINCO (25) - - - - - - - -

DEL AÑO DOS MIL DIEZ (2.010) - - - - - - - - - -

OTORGADA EN LA NOTARIA SEXTA (6a) DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. ----------

CLASE DE ACTO O CONTRATO: **PODER ESPECIAL** y **REVOCATORIA** ----------

DE: **CAVELIER ABOGADOS** ----------

A : **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, NIDIA OSORIO LÓPEZ, OSCAR FERNANDO CORREA BARBOSA, EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY y JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL** ----------

En la ciudad de Bogotá D.C. República de Colombia, ante mí, AMPARO QUINTERO ARTURO Notaria sexta (6a.) —— de éste círculo notarial, se otorgó la presente escritura pública que se consigna en los siguientes términos: ----------

COMPARECENCIA: Con minuta escrita, compareció el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, mayor de edad, vecino de esta ciudad, casado, identificado con la cédula de ciudadanía No. 19.066.425 de Bogotá, y dijo:----------

ESTIPULACIONES: ----------

PRIMERA.- Que obra en su calidad de representante legal de la sociedad denominada **CAVELIER ABOGADOS** domiciliada en la **Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.** ----------

SEGUNDA: Que **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,** sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón, domiciliada en 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón, designó a **CAVELIER ABOGADOS** como su representante para la Propiedad Industrial en Colombia con facultades de nombrar apoderados tal como consta en la copia auténtica del documento de representación que se protocoliza. ----------

TERCERA.- Que en su carácter de representante legal de **CAVELIER ABOGADOS**, y en desarrollo de la facultad otorgada por **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,** confiere poder a los abogados **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ,** T.P.A. No. 23.555, identificada con cédula de ciudadanía número 35.456.344 de Usaquen, **NIDIA OSORIO LOPEZ**, T.P.A. No.73.366, identificada con cédula de ciudadanía número 39.787.682 de Bogotá, **OSCAR FERNANDO CORREA**

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

IMPRESO EN DICIEMBRE 1° DE 2009 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA. - NIT 830.029.959-5

BARBOSA, T.P.A. No. 71.027 identificado con cédula de ciudadanía número 79.524.634 de Bogotá, **EDNA DARMELY SARMIENTO CHARRY**, T.P.A. 65.794 identificada con cédula de ciudadanía número 52.006.265 de Bogotá y **JORGE CHAVARRO ARIZTIZABAL**, T.P.A. No. 40.119, identificado con cédula de ciudadanía número 16.209.380 de Cartago (Valle), mayores de edad, vecinos de Bogotá, para que representen a la sociedad a cuyo nombre actúa, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, incluyendo las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos:----------

a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, trazado de circuitos integrados, secretos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales, denominaciones de origen e indicaciones de procedencia, su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos ----------

b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y de nombres de dominio junto con su administración y pago; y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso- administrativos, de conciliación, arbitramento, tutela relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. ----------

CUARTO.- Que los apoderados designados están facultados en todos los asuntos arriba determinados para sustituir este mandato, transigir, conciliar, arbitrar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar y ratificar los actos de agentes oficiosos. ----------

QUINTO- Que protocoliza con la presente escritura, un certificado expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá, que acredita la constitución y personería de la sociedad **CAVELIER ABOGADOS**, igualmente protocoliza copia autenticada del documento de representación otorgado el día **02 de Noviembre de 2009** ----------

por **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**, documento que está debidamente

296

1063

dr

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA

REPRESENTACION

REPRESENTATION

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

domiciliado (s)
en/of 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo103-8426, Japan

Por el presente nombramos a CAVELIER ABOGADOS, sociedad colectiva constituida de conformidad con las leyes de la República de Colombia, mediante Escritura Pública No. 6233 del 10 de septiembre de 1974, otorgada en la Notaría Sexta del Círculo de Bogotá, domiciliada en Bogotá D.C., con matrícula mercantil No. 00820237 y NIT 860041367-3, domiciliada en la Carrera 4a N° 72-35, Bogotá, Colombia, como nuestra representante en todos los asuntos de Propiedad Industrial, con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

CAVELIER ABOGADOS también podrá representarnos, con las mismas facultades arriba indicadas, ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, autoridades administrativas o jurisdiccionales, tribunales de arbitramento, en asuntos de naturaleza civil, comercial, penal, constitucional, competencia, competencia desleal, administrativo, contencioso administrativa, protección del consumidor, variedades vegetales, nombres de dominio, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, acciones de tutela, la protección de secretos industriales, derecho regulatorio y en general para que nos represente en cualesquiera acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan.

La representante podrá, en nuestro nombre, designar apoderados para actuar ante autoridades administrativas y judiciales, por vía extrajudicial y también procesalmente en nuestro nombre, como demandantes, como demandados, como litisconsortes, como agentes oficiosos, como terceros, por llamamiento en garantía o como intervinientes ad excludendum. Dentro de esta autorización, la representante podrá facultar a los apoderados que ella designe para transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir,

Do hereby appoint CAVELIER ABOGADOS, a general partnership organized under the laws of the Republic of Colombia by means of Public Deed No 6233 of September 10, 1974, granted at Notary Sixth of the Bogota Circuit, domiciled in Bogota D.C., with Mercantile Registration No. 00820237 and Taxpayer Identification Number 860041367-3, domiciled at Carrera 4a N° 72-35, Bogota, Colombia, as our representative for all Industrial Property matters with faculty to receive notifications and appoint attorneys in and out of Court

CAVELIER ABOGADOS may also represent us, with the same faculties stated above, before any entities or persons, with or without jurisdiction, administrative or jurisdictional authorities, courts of arbitration, in civil, commercial, criminal, constitutional, competition, unfair competition, administrative, administrative contentious, consumer protection, plant varieties, domain names, opposition or observation matters, administrative and Court cancellation, nullity, precautionary measures, licensing, action for writ mandamus, protection of trade secrets, regulatory law and in general represent us in any actions and suits instituted by us or against us.

The representative may, in our name, designate attorneys to act before administrative and judicial authorities, through out-of-court channels, and also procedurally in our name as plaintiff, defendant, joint bugant, representative without power of attorney, third party, when summoned to appear in court or as intervener ad excludendum. Under this authorization, the representative may empower the attorneys appointed thereby to compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign and substitute the

© CAVELIER ABOGADOS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.
HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

renunciar y sustituir el poder que se le otorgue. Así mismo, la representante tendrá la facultad para revocar el poder así otorgado en el momento que considere pertinente. La representante en todo caso podrá ratificar los actos de agentes oficiosos.

power of attorney granted thereto. Likewise, the representative shall have the faculty of revoking the power of attorney thus granted at any time it may deem convenient. The representative may in any case ratify the acts of representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 2nd day of November, 2009

En/in Tokyo

Por/by Kazuo Sato

General Manager, Intellectual Property

Firma/Signature

Nota:

PARA SOCIEDADES

El documento de Representación deberá ser firmado por el representante legal de la compañía, autenticado ante Notario Público y legalizado*.

El Notario deberá certificar: i) que la compañía existe, ii) que ejerce su objeto social; y iii) que la persona que firma está autorizada para otorgar este documento.

*La legalización podrá ser por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

PARA PERSONAS NATURALES

El documento de Representación deberá ser firmado por el otorgante. El Notario Público deberá certificar que la persona que firma es quien dice ser.

Posteriormente el documento de Representación deberá ser legalizado por Apostilla si el país del otorgante hace parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961 o ante el Cónsul de Colombia en caso contrario.

Note:

FOR CORPORATIONS

The Representation document ought to be signed by the legal representative of the company, notarized and legalized*.

The Notary Public must certify: i) that the company legally exists; ii) that it is in exercise of its corporate purposes; and iii) that the person who signs the Representation document is authorized to do so.

* Legalization may be made by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961, or before the Colombian Consulate if otherwise.

FOR INDIVIDUALS

The Representation should be signed by the grantor. The Notary Public should certify that the person signing is who he/she purports to be.

Subsequently, the Representation document should be legalized by Apostille if the issuing country is a member of the The Hague Convention of October 5, 1961 or before the Colombian Consulate if otherwise.

© CAVELIER ABOGADOS

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NOTARIAL CERTIFICATE Registration No 1255

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Kazuo Sato, General Manager, Intellectual Property of
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

NOV - 2 2009

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
2-2-2, UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKYO JAPAN

TADAHIKO MITSUDA
NOTARY

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

13

平成２１年登第　1755号

認　　証

嘱託人第一三共株式会社知的財産部長佐藤一雄の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。

よって、これを認証する。

平成２１年　11　月　2　日、本公証人役場において

東京都千代田区内幸町２丁目２番２号

東京法務局所属

公証人

Notary　満田忠彦　TADAHIKO MITSUDA

証　　明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成２１年 11 月 2 日

東京法務局長　山崎 昨一郎

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
   This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA, NOTARY
   Certified
5. at Tokyo　6. NOV－2 2009
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 09- Nº 002049
9. Seal/stamp:　10. Signature

Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

TRADUCCIÓN OFICIAL 342/2009 DE UN DOCUMENTO EN IDIOMA INGLÉS REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCION 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, POR EL CUAL **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**. DOMICILIADA EN 3-5-1, NIHONBASHI HONCHO, CHUO-KU, TOKIO 103-8426, JAPÓN, OTORGA REPRESENTACIÓN EN ASUNTOS RELACIONADOS CON PROPIEDAD INDUSTRIAL A **CAVELIER ABOGADOS**.
DADO Y FIRMADO HOY 2 DE NOVIEMBRE DE 2009 EN TOKIO POR KAZUO SATO, GERENTE GENERAL, PROPIEDAD INTELECTUAL. FIRMA: ILEGIBLE.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

REGISTRO NO 1755

Por la presente certifico que la firma sobre el documento precedente es la firma genuina y auténtica de KAZUO SATO, gerente general, Propiedad Intelectual de DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, una sociedad constituida y existente de conformidad con las leyes del Japón, quien ha presentado prueba suficiente de su poder para firmar dicho documento a nombre de la sociedad arriba mencionada. 17 DIC. 2009. Firmado: TADAHIKO MITSUDA, notario
SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO
NOTARIO. 2-2-2, UCHISAIWAICHO, CHIYODA-KU, TOKIO, JAPÓN

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: JAPÓN

Eduardo C...

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

2. Este documento público ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA

3. quien actúa en su calidad de notario de la oficina de asuntos jurídicos de TOKIO.

4. lleva el sello/estampilla de TADAHIKO MITSUDA, NOTARIO

CERTIFICADO

5. En TOKIO 6. el 2 de noviembre de 2009

7. Por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. 09- No. 002049

9. Sello/estampilla: MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPÓN

10. Firma: KAZUTOYO OYABE, A NOMBRE DEL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES

COLO-15869-841-017-8

ECN\ECN\ID-162614\WPCL002G

Bogotá, 14 de diciembre de 2009.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
17 DIC. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

01

86226885

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832 PAGINA: 1 de 3

* *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

CERTIFICA:

NOMBRE : CAVELIER ABOGADOS
N.I.T. : 860041367-3
DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

NO: 00820237

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0006233 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE SEPTIEMBRE DE 1974 , INSCRITA EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 1974 BAJO EL NUMERO 00021234 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD CIVIL DENOMINADA: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER.

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001000 DE NOTARIA SEXTA DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE MARZO DE 1983 , INSCRITA EL 5 DE ABRIL DE 1983 BAJO EL NUMERO 00130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER. POR EL DE : CAVELIER ABOGADOS

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NUMERO 1.000 OTORGADA EN LA NOTARIA 6A. DE BOGOTA EL 10 DE MARZO DE 1.983, INSCRITA EN ESTA CAMARA DE COMERCIO EL 5 DE ABRIL DE 1.983 BAJO EL NUMERO 130769 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE: CAVELIER PERDOMO Y CAVELIER, POR EL DE: CAVELIER ABOGADOS, E INTRODUJO OTRAS REFORMAS.

CERTIFICA:

CERTIFICA

QUE POR E.P.NO. 2.034 DE LA NOTARIA 6 DE SANTAFE DE BOGOTA DEL 18 DE ABRIL DE 1.995, INSCRITA EL 27 DE ABRIL DE 1.995 BAJO EL NO. 5.937 DEL LIBRO XIII,LA SOCIEDAD TRASLADO SU DOMICILIO DE LA CIUDAD DE SANTAFE DE BOGOTA D.C. AL MUNICIPIO DE TABIO (CUNDINAMARCA).-.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 7710 DE LA NOTARIA SEXTA DE BOGOTA DEL 10 DE OCTUBRE DE 1984, INSCRITA EL 15 DE NOVIEMBRE DE 1984 BAJO EL NO. 1559 DEL LIBRO XIII, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NATURALEZA JURIDICA DE SOCIEDAD COMERCIAL A SOCIEDAD CIVIL.

CERTIFICA:

REFORMAS:

ESCRITURAS NO.	FECHA	NOTARIA	INSCRIPCION
842	10-V-1.977	18. BTA.	27-V-1.977-NO. 46.204
3.430	1-VII-1.980	6A. BTA.	3-IX-1.980-NO. 89.582
4.844	10-IX-1.980	6A. BTA.	8-X-1.980-NO. 91.261
432	10-II-1.983	6A. BTA.	1-III-1.983-NO.129.337

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
ARTURO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

7.710	10-X-1.984	6A. BTA.	15-XI-1.984-NO.	1.559
7.305	21-X-1.985	6A. BTA.	18-XI-1.985-NO.	1.906
2.567	29-IV-1.987	6A. BTA.	7-V- 1.987-NO.	2.386
4.278	3-VII-1.987	6A. BTA.	23-VII-1987 NO.	215.652
2.657	25- IV-1.988	6A. BTA.	19- V -1988-NO.	2,740
9.033	21-XII-1.990	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.786
25	3- I -1.991	6A. BTA.	10- I - 1991-NO.	3.787
1.608	8-III-1.991	6A. BTA.	14-III- 1991-NO.	3.841
2.155	2-IV- 1.991	6A. BTA.	8-IV - 1991-NO.	3.862
797	7-II -1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.882
1.739	14-III-1.991	6A. BTA.	7- V -1991-NO.	3.881
5.886	21-VIII-1.991	6A. BTA	27-VIII-1991 NO.	4.019
8.596	4-XII -1.991	6A. BTA	16-III -1992 NO.	4.430
1.494	10-III -1.992	6A. BTA.	19-III -1992 NO.	4.436
4.205	8 -VII -1.992	6A. BTA.	15-VII -1992 NO.	4.554
8.829	16-XII -1.992	6A. BTA.	24-XII -1992 NO.	4.819
12	5-I -1.993	6 STAFE BTA	13-I -1993 NO.	4.850
4.877	29-VI -1.993	6 STAFE BTA	7-VII -1993 NO.	5.065
5.216	12-VII -1.993	6 STAFE BTA	16-VII -1993 NO.	5.077
ACTA NO.71	2-IX- 1.993	JUNTA DE SOCIOS	29-IX- 1993 NO.	5.174
2.034	18-IV- 1.995	6 STAFE BTA	27- IV -1995 NO.	5.937
2.227	25-IV-1.995	6 STAFE BTA	18-VIII-1.995 NO.	6.092
7.594	12-XII-1.995	6 STAFE BTA	19- XII-1.995 NO.	6.294
676	11- II-1.997	6 STAFE BTA	14- II -1.997 NO.	6.873

CERTIFICA:

REFORMAS:

E.P. NO.	FECHA	NOTARIA	CIUDAD	FECHA	NO.INSC.
0004506	1997/07/28	0006	BOGOTA D.C.	1997/09/02	00007115
0002103	1998/04/08	0006	BOGOTA D.C.	1998/04/21	00007426
0005326	1998/08/06	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/13	00007544
0005538	1998/08/14	0006	BOGOTA D.C.	1998/08/27	00007564
0007760	1998/11/10	0006	BOGOTA D.C.	1998/11/12	00007644
0006709	1997/11/04	0006	BOGOTA D.C.	2000/12/04	00008481
0003034	2003/05/30	0006	BOGOTA D.C.	2003/06/04	00882729
0003786	2004/07/16	0006	BOGOTA D.C.	2004/07/28	00009703
0001432	2005/03/18	0006	BOGOTA D.C.	2005/04/07	00009917
0004818	2005/08/22	0006	BOGOTA D.C.	2005/08/26	00010008
0005506	2007/07/17	0006	BOGOTA D.C.	2007/07/24	00010841
5453	2009/10/19	0006	BOGOTA D.C.	2009/10/21	00012243

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE TUVE A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
QUINTERO ARTURO
NOTARIO

CERTIFICA:

LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 15 DE SEPTIEMBRE DE 2024 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO : EL EJERCICIO DE LA ACTIVIDAD PROFESIONAL DE ABOGADOS. EN DESARROLLO DE ESTE OBJETO LA SOCIEDAD PODRA ADQUIRIR, CONTRAER OBLIGACIONES Y CELEBRAR TODA CLASE DE CONTRATOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS Y SUBORDINADOS AL MISMO, INCLUSIVE LOS DE ARRENDAMIENTO, HIPOTECA, MUTUO CON O SIN INTERES, MANDATO CIVIL Y COMERCIAL, Y SOCIEDAD, ASI COMO PARTICIPAR EN ASOCIACIONES CIENTIFICAS, GREMIALES O PROFESIONALES SIN ANIMO DE LUCRO.

CERTIFICA:

CAPITAL Y SOCIOS: $10,000.00 DIVIDIDO EN 10,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE $1.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIO CAPITALISTA (S)

ASOCIACION CAVELIER DEL DERECHO N.I.T. 000008001722568

NO. CUOTAS: 8,800.00 VALOR: $8,800.00
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE C.E. 000000000131100
NO. CUOTAS: 1,200.00 VALOR: $1,200.00
- SOCIO INDUSTRIAL (S)
CHAVARRO JORGE C.C. 000000016209380
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA C.C. 000000035456344
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
PEÑA VALENZUELA DANIEL C.C. 000000079518915
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
MARIN RUALES GERMAN HUMBERTO C.C. 000000079155665
NO. CUOTAS: 0.00 VALOR: $0.00
TOTALES
NO. CUOTAS: 10,000.00 VALOR: $10,000.00

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURAS PUBLICAS NO. 001431 Y 001432 DEL 18 DE MARZO DE 2005 DE LA NOTARIA 06 DE BOGOTA D.C., INSCRITA EL 07 DE ABRIL DE 2005 BAJO EL NO. 0009918 Y 0009917, RESPECTIVAMENTE DEL LIBRO XIII, DE LAS MIL DOSCIENTAS (1200) PARTES DE INTERES SOCIAL RADICADAS EN CABEZA DE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER, SEISCIENTAS (600) PARTES ESTAN GRAVADAS O AFECTADAS EN PROPIEDAD FIDUCIARIA A FAVOR DE LAS SIGUIENTES PERSONAS : GERMAN CAVELIER FRANCO, ERNESTO CAVELIER FRANCO, JORGE CAVELIER FRANCO, INES CAVELIER FRANCO, GUILLERMO CAVELIER FRANCO, ELENA CAVELIER FRANCO, ALEJANDRO CAVELIER FRANCO, BEATRIZ CAVELIER FRANCO, Y LUCIA CAVELIER FRANCO.

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: EL REPRESENTANTE LEGAL ES EL DIRECTOR. EL SOCIO FUNDADOR GERMAN CAVELIER GAVIRIA TENDRA EL CARACTER DE PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO, PARTICIPARA POR DERECHO PROPIO EN EL CONSEJO SUPERIOR Y EN EL CONSEJO DIRECTIVO Y LLEVARA LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD CUANDO LO ESTIME PERTINENTE SIN LIMITACION ALGUNA. IGUAL PARTICIPACION Y ATRIBUCIONES TENDRA SU SUPLENTE AGNES GAUDEBERT DE CAVELIER CUANDO OCUPE EL CARGO, EN CASO DE FALTA ABSOLUTA DE GERMAN CAVELIER GAVIRIA. LOS SOCIOS COLECTIVOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA EJERCER LA REPRESENTACIÓN DE LA SOCIEDAD EN CUALQUIER TIEMPO, SIN PERJUICIO DE LAS DELEGACIONS CONFERIDAS A LOS ORGANOS CREADOS POR LOS PRESENTES ESTATUTOS

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS **

QUE POR NO. 12 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 14 DE AGOSTO DE 2009, INSCRITA EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2009 BAJO EL NUMERO 00012200 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE IDENTIFICACION

DIRECTOR (REPRESENTANTE LEGAL DE LA ASOCIACIÓN CAVELIER DEL DERECHO)

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
ARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

GALLON GIRALDO CARLOS C.C. 000000019066425

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0004818 DE NOTARIA 6 DE BOGOTA D.C. DEL 22 DE AGOSTO DE 2005, INSCRITA EL 26 DE AGOSTO DE 2005 BAJO EL NUMERO 00010008 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
CAVELIER GAVIRIA GERMAN	C.C. 000000002877924
SUPLENTE DEL PRESIDENTE DIRECTOR VITALICIO	
GAUDEBERT DE CAVELIER AGNES JEANNE	C.E. 000000000131100

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: APARTE DE LAS FACULTADES Y DEBERES QUE DE TIEMPO EN TIEMPO SE LE ASIGNEN POR EL CONSEJO SUPERIOR, EL DIRECTOR TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES : A) LA DE REPRESENTAR LEGALMENTE A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES DE CUALQUIER ORDEN O NATURALEZA Y ANTE OTRAS PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, CON FACULTADES PARA NOVAR, TRANSIGIR, COMPROMETER Y DESISTIR Y PARA COMPARECER EN JUICIOS INCLUSIVE EN AQUELLOS EN DONDE SE DISPUTE LA PROPIEDAD DE BIENES INMUEBLES; B) CUMPLIR Y HACER CUMPLIR LOS ESTATUTOS Y REGLAMENTOS DE LA SOCIEDAD; Y C) CREAR O SUPRIMIR TODOS LOS EMPLEOS QUE SEAN NECESARIOS DE ACUERDO CON EL CONSEJO SUPERIOR PARA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA SOCIEDAD, ASIGNARLES FUNCIONES, FIJAR SUS SALARIOS Y NOMBRAR LAS PERSONAS QUE DEBAN DESEMPEÑARLOS, ASI COMO RETIRARLOS Y REEMPLAZARLOS CUANDO HAYA LUGAR. CUANDO CUALQUIERA DE LOS ACTOS INDICADOS EN LA CLAUSULA ANTERIOR SE REFIERA A OPERACIONES CUYO MONTO EXCEDA DE LA SUMA EQUIVALENTE A CIENTO OCHENTA (180) SALARIOS MINIMOS MENSUALES, SU CELEBRACION REQUERIRA LA APROBACION PREVIA DEL CONSEJO SUPERIOR.

CERTIFICA:

** REVISOR FISCAL **

QUE POR ACTA NO. 0000071 DEL 2 DE SEPTIEMBRE DE 1993, INSCRITA EL 29 DE SEPTIEMBRE DE 1993 BAJO EL NUMERO 00005175 DEL LIBRO XIII, FUE (RON) NOMBRADO (S):

NOMBRE	IDENTIFICACION
REVISOR FISCAL	
RINCON FANDIÑO MIGUEL ALFONSO	C.C. 000000002877024

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN VIA GUBERNATIVA.

COPIA NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE ESTE DOCUMENTO ES COPIA FIEL Y CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA. BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO * * *

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

*** NOTA ***

01

68226867

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE CHAPINERO

17 DE DICIEMBRE DE 2009 HORA 11:11:00

R027136832 PAGINA: 3 de 3

* *

VALOR : $ 3,500

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

Jessyniam Esteban R

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
25 FEB. 2010
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

7 700004 335957

legalizado ----------

Presente el señor **CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO**, domiciliado en Bogotá, identificado como aparece al pie de su firma y manifestó que está conforme con el contenido de esta escritura pública y que en consecuencia revoca la escritura número seis mil setecientos noventa y seis (6796) del diecisiete (17) de Diciembre de dos mil nueve (2009) otorgada ante esta misma notaria. ----------

---------- **HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA** ----------

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: LEIDA la presente escritura por los comparecientes y habiéndoseles hecho las advertencias sobre los trámites y formalidades de rigor le impartieron su aprobación y para constancia la firman ante mí el NOTARIO QUE AUTORIZA ----------

DERECHOS NOTARIALES: $ 85.720.oo - - - - - - - - - - - - - -

IVA 16% $ 22.486.oo -

PAPEL NOTARIAL: esta escritura ha quedado extendida en las hojas de papel sellado notarial números: ----------

7-700004-335964 - 7-700004-335957 - - - - - - - - - - - - - - - - -

EN BLANCO... EN BLANCO

OTORGANTE

CARLOS ALBERTO GALLÓN GIRALDO

C.C. 19.066.425 Bta

TEL 347 3611

REPRESENTANTE LEGAL DE **CAVELIER ABOGADOS**

AMPARO QUINTERO ARTURO

NOTARIA SEXTA (6a) DE BOGOTA D.C.

T1063/10.PG.ANGELIK

PAPEL DE USO EXCLUSIVO DEL PROTOCOLO NOTARIAL NO TIENE COSTO PARA EL USUARIO

IMPRESO EN DICIEMBRE 1° DE 2009 POR POLYPRINT EDITORIAL LTDA. - NIT. 830.029.994-5



0933700-2

B

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a Nº 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

192

Representación, Ratificación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation, Ratification and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER-OF- ATTORNEY

00752
6266

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

UBE INDUSTRIES LTD.

domiciliado (s) en/of 1978-96, O-Aza Kogushi,
Ube-shi, Yamaguchi 755-8633,Japan

por el presente ratificamos la Solicitud de patente No. 03.053.775

presentada por EMILIO FERRERO
como agente oficioso ante La Superintendencia de Industria y Comercio
en Bogotá, Colombia
el 25 de junio de 2003

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555: y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, en obedecimiento a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes

hereby ratify the patent application No. 03.053.775

filed without a Power of Attorney by EMILIO FERRERO

before the Superintendency of Industry and Commerce

in Bogotá, Colombia

on June 25, 2003

and do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nº 72- 35, Bogotá, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment

© CAVELIER ABOGADOS

asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____

en/in Yamaguchi, Japan

por/by Kazumasa Tsunemi

Kazumasa Tsunemi

Firma President Signature

© CAVELIER ABOGADOS

AUTENTICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____
de la compañía _____
_____,
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de _____
_____,
que la dirección de dicha compañía es _____
_____
_____,
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en _____

El _____

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of _____
is authentic, that the signatory currently acts in the position of _____
_____
of the company _____
_____,
a company currently existing and organized under the laws of _____
_____
_____,
that the address is _____
_____
_____,
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in _____

On _____

_____
El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: .....
   This public document
2. has been signed by .....
3. acting in the capacity of .....
4. bears the seal/stamp of .....

Certified

5. at ..... 6. the .....
7. by .....
8. No. .....
9. Seal/stamp 10. Signature

....

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODE01-192 (MINUTA 12.1.1.2.10.r)

NOTARIAL CERTIFICATE Registration No. 1181

This is to certify that the signature on the foregoing document is genuine and authentic signature of

Kazumasa Tsunemi, President of UBE INDUSTRIES LTD.,

a corporation existing and organized under the laws of Japan, who has produced sufficient proof of his power to execute the said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

JUL 30 2003

TOKYO LEGAL AFFAIRS BUREAU
NOTARY
1-1, 2CHOME UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKYO JAPAN

RYOJI IMAI
NOTARY
NO. 1-1, 2-CHOME UCHISAIWAICHO
CHIYODAKU TOKYO JAPAN

平成１５年登簿第 ７８１ 号

認　　証

嘱託人宇部興産株式会社代表取締役常見和正の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。

よって、これを認証する。

平成１５年　７月　３０日、本公証人役場において

東京都千代田区内幸町２丁目１番１号　霞ヶ関公証役場

東京法務局所属

公証人
Notary　今井良兒

RYOJI IMAI

証　　明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成１５年　７月３０日

東京法務局長　寶金敏明

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
   This public document
2. has been signed by RYOJI IMAI
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of RYOJI IMAI
   Certified
5. at Tokyo
6. JUL 30 2003
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 03- №009778
9. Seal/stamp:
10. Signature

MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS JAPAN

Shinichi HAGIWARA

For the Minister for Foreign Affairs

TRADUCCIÓN OFICIAL NÚMERO 124/2003 REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 Y DEBIDAMENTE INSCRITO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, DE LOS SELLOS Y AUTENTICACIONES QUE APARECEN EN EL DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN, RATIFICACIÓN Y PODER OTORGADO POR UBE INDUSTRIES, DOMICILIADA EN 1978-96, O-Aza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8633, Japón, POR EL CUAL RATIFICAN LA SOLICITUD DE PATENTE NO. 03.053.775 PRESENTADA POR EL DOCTOR EMILIO FERRERO ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DE BOGOTÁ, COLOMBIA EL DIA 25 DE JUNIO DEL 2000, QUE IGUALMENTE OTORGA PODER A LOS DOCTORES EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y GERMÁN CAVELIER, TPA 832. Dado y firmado en Yamaguchi, Japón. Firmado: Kazumasa Tsunemi. Firmado: presidente.

REGISTRO 1181

CERTIFICADO NOTARIAL

Por el presente se certifica que la firma en el documento precedente corresponde a la firma genuina y auténtica de Kazumasa Tsunemi, presidente de UBE INDUSTRIES LTD, una empresa existente y organizada bajo las leyes de Japón, quien presentó evidencia suficiente de su poder para firmar dicho instrumento a nombre de la empresa arriba mencionada.

Sello: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO. NOTARIO. 1-1, 2CHOME UCHISAIWAICHO, CHIYODA-KU, TOKIO, JAPÓN

Firmado: Ryoji Imai, notario. No 1-1, 2-chome Uchisaiwaicho, Chiyodaku, Tokio, Japón.

APOSTILLA:

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Japón

Este documento público

2. ha sido firmado por RYOJI IMAI

3. quien actúa en su calidad de notario de la Oficina de Asuntos Jurídicos de Tokio

4. lleva el sello de RYOJI IMAI

CERTIFICADO

5. en Tokio

6. el 30 de julio de 2003

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores

8. 03-No. 009778

9. Sello:

MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES, JAPÓN

10. Firma: Shinichi HAGIWARA, a nombre del Ministro de Asuntos Exteriores.

COLO-13808-841-001-2

WPCL002G ID 4800

Bogotá, 5 de septiembre de 2003.

Eduardo Calado N.

Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL INGLES
Res. 541 Febrero de 1997

Eduardo Calado


COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIR
MA(S) PUESTA(S) POR
Eduardo Colado Hoguera
SANTAFE DE
05 SET. 2003

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : UBE INDUSTRIES LTD.

Poder conferido el : 30/07/2003

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. N° 31.929
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. N° 23.555
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogota, D.C. 03 NOV 2009

Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D.C.

Comparecio(aron) Emilio Ferrer Williamson - Luz Clemencia Suarez de Paez

Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C. 438019 TP. 31929 - 36456344 TP. 23555

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Ferrer

Luz Clemencia Suárez

REPUBLICA DE COLOMBIA
Amparo Quintero Arturo
NOTARIA
NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

374

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1) Tsuyoshi NAKAMURA
(2) Hidenori NAMIKI
(3) Naoki TERASAKA
(4) Akiko SHIMA
(5) Masahiko HAGIHARA
(6) Noriaki IWASE
(7) Katsunori TAKATA
(8) Osamu KIKUCHI
(9) Kazunari TSUBOIKE
(10) Hiroyuki SETOGUCHI
(11) Kenji YONEDA
(12) Hidetoshi SUNAMOTO
(13) Koji ITO

domiciliado(s) en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

COMPUESTO DE PIRIDINA SUSTITUIDA

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
UBE INDUSTRIES, LTD.

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Japón

domiciliada en **3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku,**
Tokyo 1038426, Japón
1978-96, Oaza Kogushi, Ube-shi,
Yamaguchi 755-8633, Japan

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

(1) Tsuyoshi NAKAMURA
(2) Hidenori NAMIKI
(3) Naoki TERASAKA
(4) Akiko SHIMA
(5) Masahiko HAGIHARA
(6) Noriaki IWASE
(7) Katsunori TAKATA
(8) Osamu KIKUCHI
(9) Kazunari TSUBOIKE
(10) Hiroyuki SETOGUCHI
(11) Kenji YONEDA
(12) Hidetoshi SUNAMOTO
(13) Koji ITO

of

(1) - (4) **c/o Daiichi Sankyo Company, Limited**
1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan
(5) - (13) **c/o UBE INDUSTRIES, LTD.**
1978-96, Oaza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8633, Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

SUBSTITUTED PYRIDINE COMPOUND

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
UBE INDUSTRIES, LTD.

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Japan

domiciled in **3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku,**
Tokyo 1038426, Japan
1978-96, Oaza Kogushi, Ube-shi,
Yamaguchi 755-8633, Japan

© CAVELIER ABOGADOS

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this December 3. 2012
en/in Tokyo, Japan

por/by **Tsuyoshi NAKAMURA**

Firma/Signature Tsuyoshi Nakamura

Dado y firmado hoy/Given and signed this December 3. 2012
en/in Tokyo, Japan

por/by **Hidenori NAMIKI**

Firma/Signature Hidenori Namiki

Dado y firmado hoy/Given and signed this December 5. 2012
en/in Tokyo, Japan

por/by **Naoki TERASAKA**

Firma/Signature Naoki Terasaka

Dado y firmado hoy/Given and signed this December 20, 2012
en/in Tokyo, Japan

por/by **Akiko SHIMA**

Firma/Signature Akiko Shima

Dado y firmado hoy/Given and signed this December 13 2012
en/in Yamaguchi, Japan

por/by **Masahiko HAGIHARA**

Firma/Signature Masahiko Hagihara

© CAVELIER ABOGADOS

Dado y firmado hoy/Given and signed this December 10, 2012
en/in Yamaguchi, Japan

por/by **Noriaki IWASE**

Firma/Signature Noriaki Iwase

Dado y firmado hoy/Given and signed this December 11, 2012
en/in Yamaguchi, Japan

por/by **Katsunori TAKATA**

Firma/Signature Katsunori Takata

Dado y firmado hoy/Given and signed this December 10th, 2012
en/in Yamaguchi, Japan

por/by **Osamu KIKUCHI**

Firma/Signature Osamu Kikuchi

Dado y firmado hoy/Given and signed this December 10. 2012
en/in Yamaguchi, Japan

por/by **Kazunari TSUBOIKE**

Firma/Signature Kazunari Tsuboike

Dado y firmado hoy/Given and signed this December. 10. 2012
en/in Yamaguchi, Japan

por/by **Hiroyuki SETOGUCHI**

Firma/Signature Hiroyuki Setoguchi

Dado y firmado hoy/Given and signed this December 11 2012
en/in Yamaguchi, Japan

por/by **Kenji YONEDA**

Firma/Signature Kenji Yoneda

© CAVELIER ABOGADOS
WPCL0002/ID.217718

Dado y firmado hoy/Given and signed this December 12 2012

en/in Yamaguchi, Japan

por/by **Hidetoshi SUNAMOTO**

Firma/Signature Hidetoshi Sunamoto

Dado y firmado hoy/Given and signed this December 11 2012

en/in Yamaguchi, Japan

por/by **Koji ITO**

Firma/Signature Koji Ito

© CAVELIER ABOGADOS
WPCL0002/ID.217718

315

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 006536

Bogotá D.C., Enero 22 de 2013 - 16:27:53

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495399866	22/01/2013	25.446.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
- -

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-024408- -00000-0000

Fecha: 2013-02-06 16:43:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

COLO: 6732 - 841 - 003 - 7.

316

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

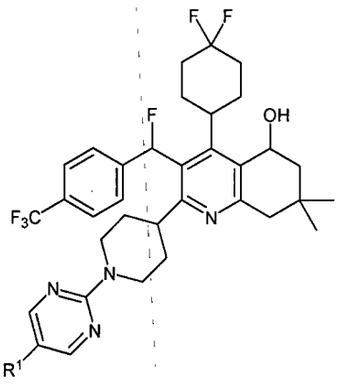
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD FASE NACIONAL PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: **C07D 401/014**
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED y UBE INDUSTRIES LTD.**
(30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** **2010-156590** **2010/07/09**	(72) Inventor(es) **TSUYOSHI NAKAMURA Y OTROS**
	(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2013/02/09 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2011/07/08 No. de solicitud PCT/JP2011/065651	(87) Publicación internacional Fecha: 2012/01/12 N° publicación: ***WO 2012/005343 A1***

(54) Titulo: **COMPUESTO DE PIRIDINA SUSTITUIDA**

Resumen:

La presente invención proporciona un compuesto de piridina sustituida o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene excelente actividad de inhibición de CETP y es útil como un medicamento; la presente invención proporciona un compuesto representado por una fórmula general (I),



(I)

donde R^1 es H, alquilo opcionalmente sustituido, OH, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo, amino opcionalmente sustituido, carboxi, carbonilo opcionalmente sustituido, CN, halógeno, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo aromático opcionalmente sustituido, heterociclilo saturado opcionalmente sustituido, heterocicliloxi saturado opcionalmente sustituido o heterociclilcarbonilo saturado opcionalmente sustituido, etc., y similares.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-024408- -00000-0000

Fecha: 2013-02-06 16:43:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 316

CIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño.
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐