CSA220719
Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

08 - 119747

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: DERIVADOS BICÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE CETP
Nuevo titulo folio 328

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 07 Noviembre de 2008
99

P2008/000191

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-119747- -00000-0000
Fecha: 2008-11-10 16:24:03 Dep: 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 324

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2008/000191**

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: NOVARTIS AG
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
Nacionalidad o Domicilio: Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] **NIT** [ ]
C.E. [ ] **Otro** [ ]
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/004058 Fecha Mayo 8, 2007

Publicación Internacional No. WO 2007/128568 Fecha Noviembre 15, 2007

(6) **Título (54)** **DERIVADOS BICICLICOS COMO INHIBIDORES DE CETP** Ver folio (328)

Clasificación Internacional (51) C07D 401/12, C07D 401/14, C07D 47/04, A61K 31/4427, A61P 9/00

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Mayo 10, 2006	0609268.8
US	Noviembre 20, 2006	60/866,480
US	Marzo 21, 2007	60/896,142

(9) **Comprobante de pago No.** 08-88,095 **Fecha** Noviembre 10, 2008

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver Expediente No. 07-026397
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2007/004058

1. **Masashi KISHIDA,**
   13-4-103, Ninomiya, Tsukuba-shi,
   Ibaraki Pref. 305-0051
   Japón
   Nacionalidad: Japonesa

2. **Naoko MATSUURA,**
   Kaminma 4-14-6-105, Setagaya-Ku,
   Tokyo, 154-0011
   Japón
   Nacionalidad: Japonesa

3. **Hidetomo IMASE,**
   Amakubo 4-5-11-308, Tsukuba-shi,
   Ibaraki 305-0005
   Japón
   Nacionalidad: Japonesa

4. **Yuki IWAKI,**
   Okubo 8, Tsukuba,
   Ibaraki 300-2611
   Japón
   Nacionalidad: Japonesa

5. **Ichiro UMEMURA,**
   Okubo 8, Tsukuba,
   Ibaraki 300-2611
   Japón
   Nacionalidad: Japonesa

6. **Osamu OHMORI,**
   Okubo 8, Okubo 8, Tsukuba
   Ibaraki 300-2611
   Japón
   Nacionalidad: Japonesa

7. **Eiji KAWAHARA,**
   Okubo 8, Okubo 8, Tsukuba
   Ibaraki 300-2611
   Japón
   Nacionalidad: Japonesa

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-119747- -00000-0000

Fecha 2008-11-10 16:24:03 Dep 2020 NUEVACREACION
Tar 11 PATENTEVII Eve 378 FASENACIONAL1
Act 411 PRESENTACION Folios 324

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 88,095
FECHA : NOVIEMBRE 10 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	81247003	07/11/2008	4,926,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

Traductor Of
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.

Traductor Ofic
JORGE E. SIERRA
Licencia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Of
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993

OLARTE RAISBECK
OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendez
Simón Salina

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Mele

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las **Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Arthur Canonica

Pascal Hardy

Date/Fecha: June 27, 2006

City,Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland

World Trade Center - Torre A, Calle 100 No. 8A – 37, Piso 10, Bogotá D.C., Colombia
Tel + 57 1 601-7700, Fax + 57 1 601-7799, office@olarteraisbeck.com, www.olarteraisbeck.com

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven), 2009 (two thousand and nine).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
   This official document
2. is signed by .....
3. in his/her function as .....
4. and certified by the seal of the .....

Certified 31 AUG. 2011

5. in Basel (Bâle) 6. on .....
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....
8. no. .....
9. Seal/stamp: 10. Signature:

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 November 2007 (15.11.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/128568 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/4427* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/004058

(22) International Filing Date: 8 May 2007 (08.05.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

0609268.8	10 May 2006 (10.05.2006)	GB
60/866,480	20 November 2006 (20.11.2006)	US
60/896,142	21 March 2007 (21.03.2007)	US

(71) Applicant *(for all designated States except AT, US)*: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4002 Basle (CH).

(71) Applicant *(for AT only)*: **NOVARTIS PHARMA GMBH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Wien (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **KISHIDA, Masashi** [JP/JP]; 13-4-103, Ninomiya, Tsukuba-shi, Ibaraki Pref. 305-0051 (JP). **MATSUURA, Naoko** [JP/JP]; Kaminma 4-14-6-105, Setagaya-Ku, Tokyo, 154-0011 (JP). **IMASE, Hidetomo** [JP/JP]; Amakubo 4-5-11-308, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0005 (JP). **IWAKI, Yuki** [JP/JP]; Novartis Pharma K.K.,, Tsukuba Research Institute,, Okubo 8, Tsukuba,, Ibaraki 300-2611 (JP). **UMEMURA, Ichiro** [JP/JP]; Novartis Pharma K.K., Tsukuba Research Institute,, Okubo 8, Tsukuba, Ibaraki 300-2611 (JP). **OHMORI, Osamu** [JP/JP]; Novartis Pharma K.K., Tsukuba Research Institute, Okubo 8, Okubo 8, Tsukuba,, Ibaraki 300-2611 (JP). **KAWAHARA, Eiji** [JP/JP]; Novartis Pharma K.K., Tsukuba Research Institute, Okubo 8, Okubo 8, Tsukuba,, Ibaraki 300-2611 (JP).

(74) Agent: **DIETEL, Anja**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, ch-4002 Basel (DE).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

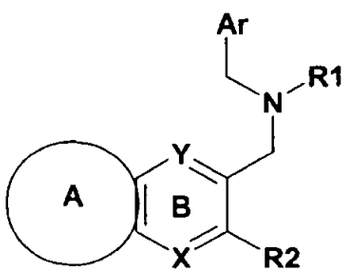
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: BICYCLIC DERIVATIVES AS CETP INHIBITORS



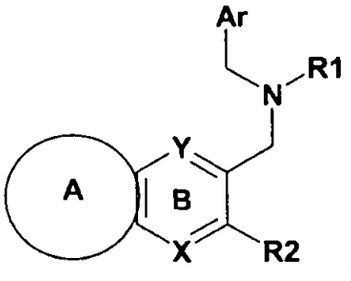
(I)

(57) Abstract: The present invention relates to novel compounds of formula (I): or a pharmaceutical composition thereof, with all the variables being defined in the text. The present invention further relates to the use of the compounds herein for treatment of or delay progression to overt to diseases in which CETP is involved.

WO 2007/128568 A1

Bicyclic Derivatives as CETP Inhibitors

The present invention relates to novel compounds of formula (I)



(I),

wherein

the ring **A**, which is annellated to ring B, represents an unsubstituted or substituted carbocyclic aromatic radical; or an unsubstituted or substituted heterocyclic moiety;

wherein **Ar** represents an unsubstituted or substituted carbocyclic aromatic radical;

R_1 is the element $-C(=O)-R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-C(=O)-NR_4R_5$, $-S(O)_m-R_3$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, **m** being in each case the integer 0, 1 or 2, or R_1 is **Z**,

R_2 is selected from the group consisting of -CN, $-OR_3$, $-COR_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-C(=O)-NR_4R_5$, $-N(R_4)(R_5)$, $-S(O)_mR_3$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$ and $-NR_3-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, **m** being in each case the integer 0, 1 or 2, or R_2 is **Z**;

wherein, in each case, independently of one another,

Z is selected from the group consisting of (i) unsubstituted or substituted monocyclic cycloalkyl or unsubstituted or substituted monocyclic cycloalkenyl, (ii) unsubstituted or substituted carbocyclic aromatic radical or unsubstituted or substituted heterocyclic radical;

R_3, independently, represents hydrogen, alkyl, haloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl, in the cycloalkyl moiety unsubstituted or substituted cycloalkyl-alkyl, in the cycloalkenyl moiety unsubstituted or substituted cycloalkenyl-alkyl, unsubstituted or substituted carbocyclic aromatic radical, unsubstituted or substituted heterocyclic radical or in the aryl moiety unsubstituted or substituted aralkyl;

R_4 and R_5, independently of one another, represents hydrogen, alkyl, alkyl which is substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, hydroxy, $-N(R_4)(R_5)$, $-C(=O)-O-R_3$, $-C(=O)-NR_4R_5$, $-S(O)_m-R_3$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl, and unsubstituted or substituted heterocyclic radical; or R_4 and R_5, independently of one another, represents unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl, or

unsubstituted or substituted carbocyclic aromatic radical, of unsubstituted or substituted heterocyclic radical;

$\mathbf{R_4}$ and $\mathbf{R_5}$ together are unsubstituted or substituted alkylene or unsubstituted or substituted alkylene that is interrupted by O, NR_3' or S; $\mathbf{R_3}$' being R_3 or -C(=O)-OR_3; and

wherein in case of radicals R_4 and R_5 relating to R_1, $\mathbf{R_4}$ and $\mathbf{R_5}$ represents hydrogen;

m is the integer 0, 1 or 2;

X is CR_6 or N and **Y** is N; or **X** is N and **Y** is CR_6;

$\mathbf{R_6}$ is hydrogen, halogen, NO_2, CN, OH, alkyl, alkoxy-alkyl, hydroxy-alkyl, halo-alkyl, alkoxy, alkoxy-alkoxy, haloalkoxy, –C(=O)-R_3, -C(=O)-O-R_3, –N(R_4)(R_5), -C(=O)-NR_4R_5, -S(O)$_m$-R_3, -S(O)$_m$-N(R_4)(R_5), -NR_3-S(O)$_m$-N(R_4)(R_5), **m** being in each case the integer 0, 1 or 2; alkanoyl, unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl; in the aryl moiety unsubstituted or substituted aralkyl and in the heterocyclyl moiety unsubstituted or substituted heterocyclyl-alkyl; and

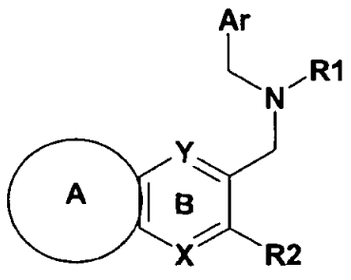
wherein substituted cycloalkyl or substituted cycloalkenyl each of which substituted is by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, of alkoxy, of -C(=O)-O-R_3, of -C(=O)-NR_4R_5, of –N(R_4)(R_5), of cycloalkyl-alkyl, of unsubstituted or substituted carbocyclic aromatic radical, of unsubstituted or substituted heterocyclic radical, of in the aryl moiety unsubstituted or substituted aralkyl, and of in the heterocyclyl moiety unsubstituted or substituted heterocyclyl-alkyl; and

wherein a carbocyclic aromatic radical or a heterocyclic aromatic radical or a heterocyclic radical, in the aryl moiety unsubstituted or substituted aralkyl, in the heterocyclyl moiety unsubstituted or substituted heterocyclyl-alkyl, or the rings **A** or **Ar**, independently of one another, are unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, NO_2, CN, OH, alkyl, alkoxy-alkyl, hydroxy-alkyl, halo-alkyl, alkoxy, alkoxy-alkoxy, haloalkoxy, –C(=O)-R_3, -C(=O)-O-R_3, –N(R_4)(R_5), -C(=O)-NR_4R_5, -S(O)$_m$-R_3, -S(O)$_m$-N(R_4)(R_5), -NR_3-S(O)$_m$-N(R_4)(R_5) and alkanoyl, **m** being in each case the integer 0, 1 or 2; and unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl; in the aryl moiety unsubstituted or substituted aralkyl and in the heterocyclyl moiety unsubstituted or substituted heterocyclyl-alkyl;

in free form or in salt form,

to a process for the preparation of these compounds, to the use of these compounds and to pharmaceutical preparations containing such a compound (I) in free form or in the form of a salt, especially a pharmaceutically acceptable salt.

In one embodiment, the present invention relates to the novel compounds of formula (I):



(I),

wherein the ring **A**, which is annellated to ring B, represents an unsubstituted or substituted carbocyclic aromatic radical or an unsubstituted or substituted heterocyclic aromatic radical;
wherein **Ar** represents an unsubstituted or substituted carbocyclic aromatic radical;
R_1 is the element $-C(=O)-R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-C(=O)-NR_4R_5$, $-S(O)_m-R_3$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, **m** being in each case the integer 0, 1 or 2, or R_1 is Z,
Z is selected from the group consisting of (i) unsubstituted or substituted monocyclic cycloalkyl or unsubstituted or substituted monocyclic cycloalkenyl, (ii) unsubstituted or substituted carbocyclic aromatic radical or unsubstituted or substituted heterocyclic radical;
R_2 is selected from the group consisting of $-C(=O)R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-N(R_4)(R_5)$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$ and $-NR_3-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, **m** being in each case the integer 0, 1 or 2;
R_3, independently, represents hydrogen, alkyl, haloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl, in the cycloalkyl moiety unsubstituted or substituted cycloalkyl-alkyl, in the cycloalkenyl moiety unsubstituted or substituted cycloalkenyl-alkyl, unsubstituted or substituted carbocyclic aromatic radical, unsubstituted or substituted heterocyclic radical or in the aryl moiety unsubstituted or substituted aralkyl;
R_4 and R_5, independently of one another, represents hydrogen, alkyl, which is substituted by one or more substituents selected from the group consisting of unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl, and unsubstituted or substituted heterocyclic radical;
R_7 and R_8, independently of one another, represents unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl, or unsubstituted or substituted carbocyclic aromatic radical, of unsubstituted or substituted heterocyclic radical; or
R_4 and R_5 together are unsubstituted or substituted alkylene or unsubstituted or substituted alkylene that is interrupted by O, NR_3' or S; R_3' being R_3 or $-C(=O)-OR_3$; and
m is the integer 0, 1 or 2;
X is CR_6 or N and **Y** is N; or **X** is N and **Y** is CR_6;

R_6 is hydrogen, halogen, NO_2, CN, OH, alkyl, alkoxy-alkyl, hydroxy-alkyl, halo-alkyl, alkoxy, alkoxy-alkoxy, haloalkoxy, $-C(=O)-R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-N(R_4)(R_5)$, $-C(=O)-NR_4R_5$, $-S(O)_m-R_3$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, $-NR_3-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, **m** being in each case the integer 0, 1 or 2; alkanoyl, unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl; in the aryl moiety unsubstituted or substituted aralkyl and in the heterocyclyl moiety unsubstituted or substituted heterocyclyl-alkyl; and

wherein substituted cycloalkyl or substituted cycloalkenyl or substituted alkylene, each of which is substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, $-C(=O)-O-R_3$, $-C(=O)-N(alkyl)(alkyl)$,,$-N(alkyl)(alkyl)$, $H_2N-C(=O)-$-, $H_2N-C(=O)-alkyl-$-, formyl, formyl-alkyl--, cycloalkyl-alkyl, carbocyclic aromatic radical, heterocyclic radical, aralkyl, and heterocyclyl-alkyl; and

wherein a carbocyclic aromatic radical or a heterocyclic aromatic radical or a heterocyclic radical, in the aryl moiety unsubstituted or substituted aralkyl, in the heterocyclyl moiety unsubstituted or substituted heterocyclyl-alkyl, or the rings **A** or **Ar**, independently of one another, are unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, NO_2, CN, OH, alkyl, alkoxy-alkyl, hydroxy-alkyl, halo-alkyl, alkoxy, alkoxy-alkoxy, haloalkoxy, $-C(=O)-R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-N(R_4)(R_5)$, $-C(=O)-NR_4R_5$, $-S(O)_m-R_3$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, $-NR_3-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$ and alkanoyl, **m** being in each case the integer 0, 1 or 2; and unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl; in the aryl moiety unsubstituted or substituted aralkyl and in the heterocyclyl moiety unsubstituted or substituted heterocyclyl-alkyl;

in free form or in salt form, or a salt thereof.

The compounds (I) can be present as salts, in particular pharmaceutically acceptable salts. If the compounds (I) have, for example, at least one basic centre, they can form acid addition salts. The compounds (I) having at least one acid group can also form salts with bases. Salts which are unsuitable for pharmaceutical uses but which can be employed, for example, for the isolation or purification of free compounds (I) or their pharmaceutically acceptable salts, are also included. In view of the close relationship between the novel compound in the free form and in the form of its salts, in the preceding text and below the free compound or its salts may correspondingly and advantageously also be understood as meaning the corresponding salts or the free compound.

Salts are especially the pharmaceutically acceptable salts of compounds of formula (I) or generally salts of any of the intermediates mentioned herein, where salts are not excluded for chemical reasons the skilled person will readily understand. They can be formed where salt forming groups, such as basic or acidic groups, are present that can exist in dissociated form at least partially, e.g. in a pH range from 4 to 10 in aqueous solutions, or can be isolated especially in solid, especially crystalline, form.

Such salts are formed, for example, as base addition salts, preferably with organic or inorganic bases, from compounds of formula (I) or any of the intermediates mentioned herein with an acidic carboxy group, especially the pharmaceutically acceptable salts. Suitable metal ions from inorganic bases are, for example, alkaline or alkaline earth metals, such as sodium, potassium, magnesium or calcium salts. Suitable organic bases are, for example, or ammonium salts with ammonia or suitable organic amines, such as tertiary monoamines, for example triethylamine or tri(2-hydroxyethyl)amine, or heterocyclic bases, for example N-ethyl-piperidine or N,N'-dimethylpiperazine.

In the presence of positively charged radicals, such as amino, salts may also be formed with acids. Such salts are formed, for example, as acid addition salts, preferably with organic or inorganic acids. Suitable inorganic acids are, for example, halogen acids, such as hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid. Suitable organic acids are, for example, carboxylic, phosphonic, sulfonic or sulfamic acids, for example acetic acid, propionic acid, lactic acid, fumaric acid, succinic acid, citric acid, amino acids, such as glutamic acid or aspartic acid, maleic acid, hydroxymaleic acid, methylmaleic acid, benzoic acid, methane- or ethane-sulfonic acid, ethane-1,2-disulfonic acid, benzenesulfonic acid, 2-naphthalenesulfonic acid, 1,5-naphthalene-disulfonic acid, N-cyclohexylsulfamic acid, N-methyl-, N-ethyl- or N-propyl-sulfamic acid, or other organic protonic acids, such as ascorbic acid.

When a basic group and an acid group are present in the same molecule, a compound of formula (I) or any of the intermediates mentioned herein may also form internal salts.

For isolation or purification purposes of compounds of the formula (I) or in general for any of the intermediates mentioned herein it is also possible to use pharmaceutically unacceptable salts, for example picrates or perchlorates. For therapeutic use, only pharmaceutically acceptable salts or free compounds of the formula (I) are employed (where applicable

comprised in pharmaceutical preparations), and these are therefore preferred at least in the case of compounds of the formula (I).

In view of the close relationship between the compounds and intermediates in free form and in the form of their salts, including those salts that can be used as intermediates, for example in the purification or identification of the compounds or salts thereof, any reference to "compounds", "starting materials" and "intermediates" hereinbefore and hereinafter, especially to the compound(s) of the formula (I), is to be understood as referring also to one or more salts thereof or a mixture of a corresponding free compound, intermediate or starting material and one or more salts thereof, each of which is intended to include also any solvate, metabolic precursor such as ester or amide of the compound of formula (I), or salt of any one or more of these, as appropriate and expedient and if not explicitly mentioned otherwise. Different crystal forms may be obtainable and then are also included.

For purposes of interpreting this specification, the following definitions will apply and whenever appropriate, terms used in the singular will also include the plural and vice versa.

The general definitions used above and below, unless defined differently, have the following meanings:

If not defined otherwise, alkyl being a radical or part of a radical is especially C_1-C_7-alkyl, preferably C_1-C_4-alkyl. Alkyl is a straight-chained or branched (one or, if desired and possible, more times), which has up to 20 carbon atom and is more preferably C_1-C_7-alkyl. The term "lower" or "C_1-C_7-" defines a moiety with up to and including maximally 7, especially up to and including maximally 4, carbon atoms, said moiety being branched (one or more times) or straight-chained and bound via a terminal or a non-terminal carbon. Lower or C_1-C_7-alkyl, for example, is n-pentyl, n-hexyl or n-heptyl or preferably C_1-C_4-alkyl, especially as methyl, ethyl, n-propyl, sec-propyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl.

Unsubstituted or substituted aryl (carbocyclic aromatic radical) is preferably a mono- or polycyclic, especially monocyclic, bicyclic or tricyclic aryl moiety with 6 to 22 carbon atoms, especially phenyl or naphthyl, and is unsubstituted or substituted by one or more, especially one to three, moieties, preferably independently selected from the group consisting of C_1-C_7-alkyl, especially methyl, C_1-C_7-alkenyl, C_1-C_7-alkynyl, halo-C_1-C_7-alkyl, such as

trifluoromethyl, halo, especially fluoro, chloro, bromo or iodo, hydroxy, C_1-C_7-alkoxy, especially methoxy, phenyloxy, naphthyloxy, phenyl- or naphthyl-C_1-C_7-alkoxy, C_1-C_7-alkanoyloxy, phenyl- or naphthyl-C_1-C_7-alkanoyloxy, amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl-C_1-C_7-alkyl, naphthyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkanoyl and/or phenyl- or naphthyl-C_1-C_7-alkanoyl)-amino, carboxy, C_1-C_7-alkoxycarbonyl, phenoxycarbonyl, naphthyloxycarbonyl, phenyl-C_1-C_7-alkyloxycarbonyl, naphthyl-C_1-C_7-alkoxycarbonyl, carbamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl-C_1-C_7-alkyl and/or naphthyl-C_1-C_7-alkyl)-aminocarbonyl, cyano, sulfo, sulfamoyl, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl, phenyl, naphthyl, phenyl-C_1-C_7-alkyl and/or naphthyl-C_1-C_7-alkyl)-aminosulfonyl, nitro and heterocyclyl, especially morphilinyl. More preferred aryl substituents are selected from the from the group consisting of C_1-C_7-alkyl, especially methyl, halo, especially fluoro, chloro, bromo or iodo, C_1-C_7-alkoxy, especially methoxy, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-aminocarbonyl, carboxy, cyano and heterocyclyl, especially morphilinyl. A carbocyclic aromatic radical is, in particular, phenyl, biphenylyl or naphthyl. Biphenylyl is, for example, 4-biphenylyl, and also a 2- or 3-biphenylyl. Naphthyl is 1- or 2-naphthyl.

A heterocyclic radical is, in particular, a heteroaryl which is a 5-14 membered monocyclic- or bicyclic- or fused polycyclic-ring system, having 1 to 8 heteroatoms selected from N, O or S. Preferably, the heteroaryl is a 5-10 membered ring system. A heterocyclic aromatic radical group may be mono-, bi-, tri-, or polycyclic, preferably mono-, bi-, or tricyclic, more preferably mono- or bicyclic. A heterocyclic radical can also be a partially or fully saturated heteroaryl.

A heterocyclic radical is, in particular, an unsubstituted or substituted 5- to 6-membered heterocyclic ring having 1, 2, 3 or 4 hetero atoms selected from the group consisting of N, S and O.

A heterocyclic radical is, in particular, an unsubstituted or substituted benzofused heterocyclic ring having 1 or 2 hetero atoms selected from the group consisting of N, S and O, and the heterocyclic ring being saturated or having 1 or 2 double bonds

Typical heteroaryl groups include 2- or 3-thienyl, 2- or 3-furyl, 2- or 3-pyrrolyl, 2-, 4-, or 5-imidazolyl, 3-, 4-, or 5- pyrazolyl, 2-, 4-, or 5-thiazolyl, 3-, 4-, or 5-isothiazolyl, 2-, 4-, or 5-

oxazolyl, 3-, 4-, or 5-isoxazolyl, 3- or 5-1,2,4-triazolyl, 4- or 5-1,2, 3-triazolyl, tetrazolyl, 2-, 3-, or 4-pyridyl, 3- or 4-pyridazinyl, 3-, 4- , or 5-pyrazinyl, 2-pyrazinyl, 2-, 4-, or 5-pyrimidinyl.

A heterocyclic aromatic radical is also a group in which a heteroaromatic ring is fused to one or more aryl, cycloaliphatic, or heterocyclyl rings, where the radical or point of attachment is on the heteroaromatic ring. Nonlimiting examples include but are not limited to 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, or 8- indolizinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-isoindolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-indolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-indazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8- purinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, or 9-quinolizinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-quinoliyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-isoquinoliyl, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-phthalazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, or 6-naphthyridinyl, 2-, 3- , 5-, 6-, 7-, or 8-quinazolinyl, 3-, 4-, 5-, 6- , 7-, or 8-cinnolinyl, 2-, 4-, 6-, or 7-pteridinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-4aH-carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-carbazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, or 9-carbolinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, or 10-phenanthridinyl, 1- , 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, or 9-acridinyl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, or 9-perimidinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, or 10-phenathrolinyl, 1-, 2- , 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, or 9-phenazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, or 10-phenothiazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, or 10-phenoxazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or l-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, or 10- benzisoqinolinyl, 2-, 3-, 4-, or thieno[2,3-b]furanyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10 -, or 11-7H-pyrazino[2,3-c]carbazolyl,2-, 3-, 5-, 6-, or 7-2H- furo[3,2-b]-pyranyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, or 8-5H-pyrido[2,3-d]-o-oxazinyl, 1-, 3-, or 5-1H-pyrazolo[4,3-d]-oxazolyl, 2-, 4-, or 54H-imidazo[4,5-d] thiazolyl, 3-, 5-, or 8-pyrazino[2,3-d]pyridazinyl, 2-, 3-, 5-, or 6- imidazo[2,1-b] thiazolyl, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, or 9-furo[3,4-c]cinnolinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, or 11-4H-pyrido[2,3-c]carbazolyl, 2-, 3-, 6- , or 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinyl, 7-benzo[b]thienyl, 2-, 4-, 5- , 6-, or 7-benzoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzimidazolyl, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzothiazolyl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, or 9-benzoxapinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-benzoxazinyl, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, or 11-1H-pyrrolo[1,2-b][2]benzazapinyl. Typical fused heteroary groups include, but are not limited to 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-quinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-isoquinolinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-indolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzo[b]thienyl, 2-, 4-, 5- , 6-, or 7-benzoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzimidazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzothiazolyl.

An appropriate 5- or 6-membered and monocyclic radical which has up to four identical or different hetero atoms, such as nitrogen, oxygen or sulfur atoms, preferably one, two, three or four nitrogen atoms, an oxygen atom or a sulfur atom. Appropriate 5-membered heteroaryl radicals are, for example, monoaza-, diaza-, triaza-, tetraaza-, monooxa- or monothia-cyclic aryl radicals, such as pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl and thienyl, while suitable appropriate 6-membered radicals are in particular pyridyl and

pyrimidyl. Appropriate aromatic radicals are radicals which may be monosubstituted or polysubstituted, for example di- or trisubstituted, for example by identical or different radicals.

Pyrrolyl is, for example, 2- or 3-pyrrolyl. Pyrazolyl is 3- or 4-pyrazolyl. Imidazolyl is 2- or 4-imidazolyl. Triazolyl is, for example, 1,3,5-1H-triazol-2-yl or 1,3,4-triazol-2-yl. Tetrazolyl is, for example, 1,2,3,4-tetrazol-5-yl. Furyl is 2- or 3-furyl and thienyl is 2- or 3-thienyl, while suitable pyridyl is 2-, 3- or 4-pyridyl.
Preferred is 1,2,3,4-tetrazol-5-yl or 1,3,4-triazol-2-yl.

A benzofused heterocyclic ring having 1 or 2 hetero atoms selected from the group consisting of N, S and O, and the heterocyclic ring being saturated or having 1 or 2 double bonds is, for example, indole, quinoline, indoline or tetrahydroisoquinoline.

A 5- to 6-membered heterocyclic ring having 1, 2 or 3 hetero atoms selected from the group consisting of N, S and O is in particular a substituted tetrazole, substituted triazole, such as methyltriazole, a substituted pyrimidine or a substituted pyrazole, such as methylpyrazole. Further ones comprise substituted pyridine, substituted- triazine, imidazole, oxazole, thiazole. A preferred substituent is alkyl, such as methyl.

A 5-14 membered monocyclic- or bicyclic- or fused polycyclic-ring system, having 1 to 8 heteroatoms selected from N, O or S, is also partially or fully saturated.

Preferred is a partially or fully saturated heteroaryl 5- to 6-membered heterocyclic ring having 1, 2, 3 or 4 hetero atoms selected from the group consisting of N, S and O is, for example, a pyrroline radical, pyrrolidine radical, a dihydro- or a tetrahydro-thienyl radical, a dihydro- or a tetrahydro-furan radical, a dihydro- or tetrahydro-pyridine radical, an imidazoline or imidazolidine radical, a pyrazoline or pyrazolidine radical, a thiazoline or thiazolidine radical, an oxazoline or oxazolidine radical, a dihydro- or tetrahydro-pyridine or piperidine radical, or a dihydro- or tetrahydro-pyrane radical. Preferred 5- to 6-membered N-heterocyclic radicals are, for example, bonded via the N-atom, especially a pyrrolidin-1-yl radical.

A heterocyclic radical is unsubstituted or substituted by one or more, for example two or three, substituents. Preferred are corresponding C-substituted radicals.

Cycloalkyl is, for example, C_3-C_7-cycloalkyl and is, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl. Cyclopentyl and cyclohexyl are preferred.

Cycloalkenyl is, for example, C_3-C_7-cycloalkenyl and is, for example, cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl and cycloheptenyl. Cyclopentenyl and cyclohexenyl are preferred.

Halo or halogen is preferably fluoro, chloro, bromo or iodo, most preferably fluoro, chloro or bromo.

Halo-alkyl is, for example, halo-C_1-C_7alkyl and is in particular halo-C_1-C_4alkyl, such as trifluoromethyl, 1,1,2-trifluoro-2-chloroethyl or chloromethyl. Preferred halo-C_1-C_7alkyl is trifluoromethyl.

Aralkyl is for example, carboxyclic aryl-alkyl, preferably, phenyl-C_1-C_4-alkyl, such as benzyl or 2-phenethyl.

Alkoxy is, for example, C_1-C_7-alkoxy and is, for example, methoxy, ethoxy, n-propyloxy, isopropyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy, sec-butyloxy, tert-butyloxy and also includes corresponding pentyloxy, hexyloxy and heptyloxy radicals. C_1-C_4alkoxy is preferred.

Alkanoyl is, for example, C_2-C_7-alkanoyl and is, for example, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl or pivaloyl. C_2-C_5-Alkanoyl is preferred, especially acetyl.

Substituted alkylene is substituted C_2-C_7-alkylene or substituted C_2-C_7-alkylene which is furtherinterrupted by O, N or S. Said alkylene can be substituted, for example, by C_1-C_7-alkyl, by C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, by carboxy, by C_1-C_7-alkoxy-carbonyl, by C_3-C_7-cycloalkyl or by C_3-C_7-cycloalkyl which is either annelated or attached to said alkylene in spiro form.

Alkoxyalkyl may be linear or branched. The alkoxy group preferably comprises 1 to 4 and especially 1 or 2 C atoms, and the alkyl group preferably comprises 1 to 4 C atoms. Examples are methoxymethyl, 2-methoxyethyl, 3-methoxypropyl, 4-methoxybutyl, 5-methoxypentyl, 6-methoxyhexyl, ethoxymethyl, 2-ethoxyethyl, 3-ethoxypropyl, 4-ethoxybutyl,

5-ethoxypentyl, 6-ethoxyhexyl, propyloxymethyl, butyloxymethyl, 2-propyloxyethyl and 2-butyloxyethyl.

Preferred embodiments according to the invention

The groups of preferred embodiments of the invention mentioned below are not to be regarded as exclusive, rather, e.g., in order to replace general expressions or symbols with more specific definitions, parts of those groups of compounds can be interchanged or exchanged using the definitions given above, or omitted, as appropriate, and each of the more specific definitions, independent of any others, may be introduced independently of or together with one or more other more specific definitions for other more general expressions or symbols.

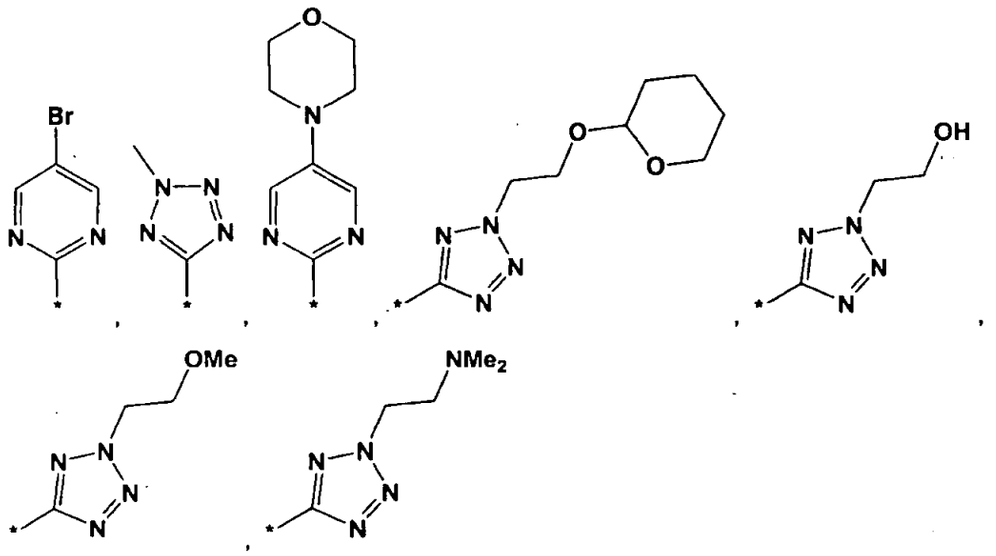
A preferred ring A is the benzo ring which is unsubstituted or substituted by one or more, such as two or three, substituents. Preferred substituents on the A ring are selected from the group consisting of C_1-C_7-alkyl, especially methyl, halo, especially fluoro, chloro, bromo or iodo, C_1-C_7-alkoxy, especially methoxy, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-aminocarbonyl, carboxy, cyano and heterocyclyl, especially morphilinyl. Most preferred substituents on the A ring are selected from the group consisting of F, Cl, Br, OMe, Me, CN, CO_2H, NMe_2, $C(=O)NMe_2$ and morphiline.

Another preferred ring A is quinoline ring which is unsubstituted or substituted by one to three substituents selected from the group consisting of C_1-C_7-alkyl, especially methyl, halo, especially fluoro, chloro, bromo or iodo, C_1-C_7-alkoxy, especially methoxy, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-amino, N-mono- or N,N-di-(C_1-C_7-alkyl)-aminocarbonyl, carboxy, cyano and heterocyclyl, especially morphilinyl. Most preferred substituents on the A ring are selected from the group consisting of F, Cl, Br, OMe, Me, CN, CO_2H, NMe_2, $C(=O)NMe_2$ and morphiline, etc..

Another preferred ring A is the pyrrole ring which is unsubstituted or substituted by one or more, such as two or three, substituents. A preferred substituents on the A ring is C_1-C_7-alkyl, such as methyl.

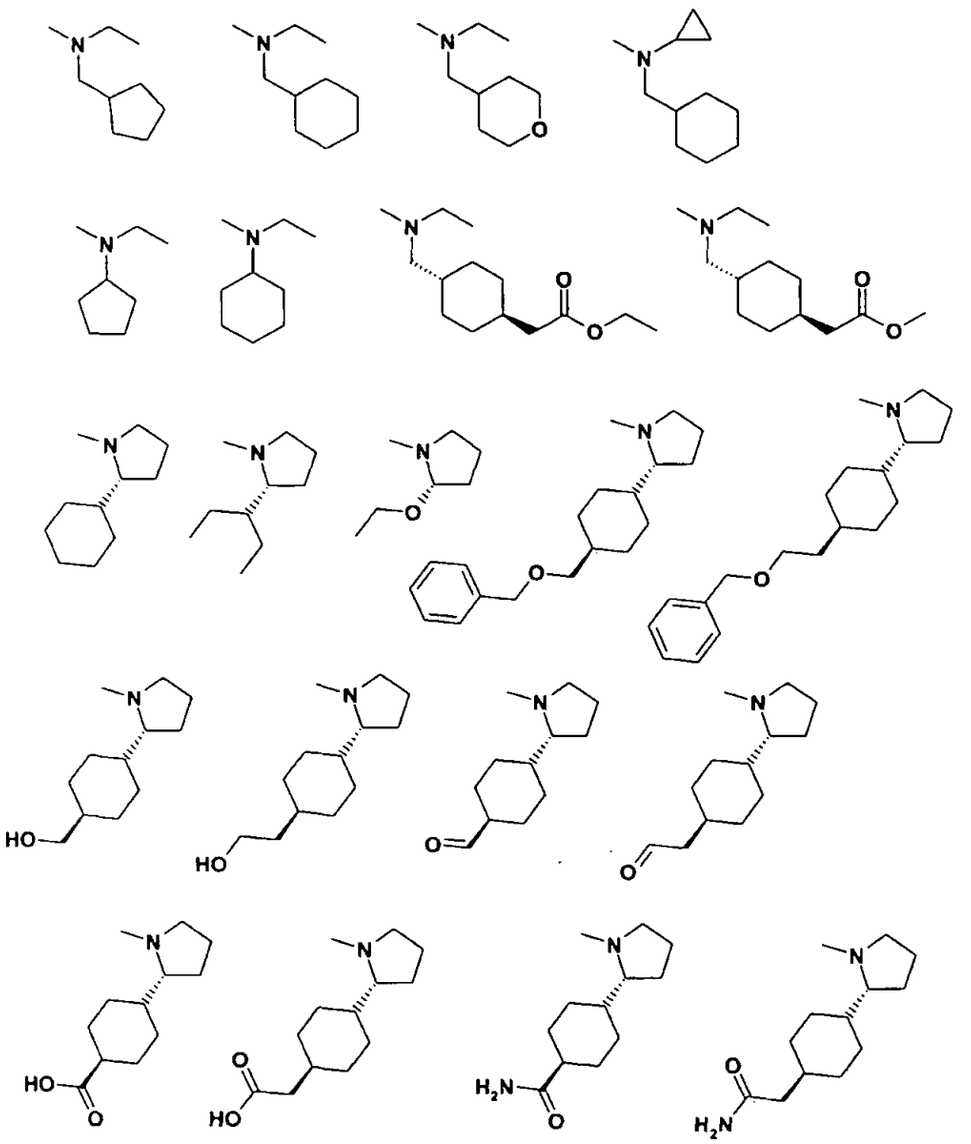
Preferred Ar is phenyl substituted by one or two substituents. Preferred substituents are halogen and haloalkyl, such as Cl and CF_3.

Particularly preferred examples for R_1 are:



More preferably R_1 is 2-C_1-C_7-alkyl-2H-tetrazol-5-yl.

Particularly preferred examples for R_2 are:



Preferred X is N.

Preferred Y is CH.

As used herein, the term "a," "an," "the" and similar terms used in the context of the present invention (especially in the context of the claims) are to be construed to cover both the singular and plural unless otherwise indicated herein or clearly contradicted by the context. Recitation of ranges of values herein is merely intended to serve as a shorthand method of referring individually to each separate value falling within the range. Unless

otherwise indicated herein, each individual value is incorporated into the specification as if it were individually recited herein. All methods described herein can be performed in any suitable order unless otherwise indicated herein or otherwise clearly contradicted by context. The use of any and all examples, or exemplary language (e.g. "such as") provided herein is intended merely to better illuminate the invention and does not pose a limitation on the scope of the invention otherwise claimed. No language in the specification should be construed as indicating any non-claimed element essential to the practice of the invention.

Extensive pharmacological investigations have shown that cholesteryl ester transfer protein inhibitors, in particular the compounds I and their pharmaceutically acceptable salts, for example, have pronounced selectivity in inhibiting CETP (cholesteryl ester transfer protein). CETP is involved in the metabolism of any lipoprotein in living organisms, and has a major role in the reverse cholesterol transfer system. Namely, CETP has drawn attention as a mechanism for preventing accumulation of cholesterol in peripheral cells and preventing arteriosclerosis. In fact, with regard to HDL having an important role in this reverse cholesterol transfer system, a number of epidemiological researches have shown that a decrease in CE (cholesteryl ester) of HDL in blood is one of the risk factors of coronary artery diseases. It has been also clarified that the CETP activity varies depending on the animal species, wherein arteriosclerosis due to cholesterol-loading is hardly induced in animals with lower activity, and in reverse, easily induced in animals with higher activity, and that hyper-HDL-emia and hypo-LDL (low density lipoprotein)-emia are induced in the case of CETP deficiency, thus rendering the development of arteriosclerosis difficult, which in turn led to the recognition of the significance of blood HDL, as well as significance of CETP that mediates transfer of CE in HDL into blood LDL. While many attempts have been made in recent years to develop a drug that inhibits such activity of CETP, a compound having a satisfactory activity has not been developed yet.

The CETP inhibitory effect of the compounds of the present invention can be demonstrated by using test models know by a person skilled in the pertinent art, for example, following test models:

(1) Preparation of human pro-apolipoprotein AI (pro-apoAI)

The cDNA of human pro-apoAI (NCBI accession number: NM_000039) is cloned from human liver Quick-Clone™ cDNA (Clontech, CA) and inserted to a pET28a vector (Novagen, Germany) for bacterial expression. Expressed protein as a fusion protein with 6xHis-tag at N-

terminus in BL-21 Gold (DE3) (Strategene, CA) is purified using HiTrap Chelating (GE Healthcare, CT).

(2) Preparation of donor microemulsion

Pro-apoAI containing microemulsion as a donor particle is prepared following previous reports (J. Biol. Chem., 280:14918-22). Glyceryl trioleate (62.5 ng, Sigma, MO), 3-sn-phosphatidylcholine (583 ng, Wako Pure Chemical Industries, Japan), and cholesteryl BODIPY® FL C_{12} (250 ng, Invitrogen, CA) are dissolved in 1 mL of chloroform. The solution is evaporated, then residual solvent is removed in vacuum for more than 1 hr. The dried lipid mixture is dissolved in 500 μL of the assay buffer (50 mM Tris-HCl (pH7.4) containing 150 mM NaCl and 2 mM EDTA) and sonicated at 50 °C with a microtip (MICROSON™ ULTRASONIC CELL DISRUPTOR, Misonix, Farmingdale, NY) at output power 006 for 2 min. After sonication, the solution is cooled to 40 °C, added to 100 μg of human pro-apoAI, and sonicated at output power 004 for 5 min at 40 °C. The solution, BODIPY-CE microemulsion as a donor molecule is stored at 4 °C after filtration through a 0.45 μm PVDF filter.

(3) In vitro CETP activity assay in human plasma

Human EDTA plasma samples from healthy men are purchased from New Drug Development Research Center, Inc. Donor solution is prepared by a dilution of donor microemulsion with assay buffer. Human plasma (50 μL), assay buffer (35 μL) and test compound dissolved in dimethylsulfoxide (1 μL) are added to each well of 96 well half area black flat bottom plate. The reaction is started by the addition of donor solution (14 μL) into each well. Fluorescence intensities are measured every 30 min at 37 °C with excitation wave length of 485 nm and emission wavelength of 535 nm. The CETP activity (FI/min) is defined as the changes of fluorescence intensity from 30 to 90 min. The IC_{50} value is obtained by the logistic equation (Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+(x/IC_{50})^Hill slope) using Origin software, version 7.5 SR3. The compounds of formula I exhibit inhibitory activity with an IC50 value in the range from approximately from 0.001 to 100 µM, especially from 0.01 to 10 µM.

(4) Effects on plasma HDL levels in hamster:

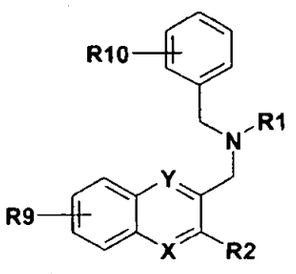
Effects of compounds on HDL-cholesterol level in hamsters are investigated by the method reported previously with some modifications (Eur, J. Phamacol, 466 (2003) 147–154). In brief, male Syrian hamsters (SLC, Shizuoka, Japan) are fed a high cholesterol diet for two

weeks. Then, the animals are dosed singly with the compound suspended with carboxyl methyl cellulose solution. HDL-cholesterol levels are measured by using commercially available kit (Wako Pure Chemical, Japan) after the precipitation of apolipoprotein B (apoB)-containing lipoproteins with 13% polyethylene glycol 6000. The compounds elevate greater than 5% of the HDL-cholesterol level compared with control.

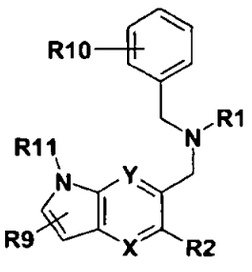
The compounds of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof have superior CETP inhibitory activity in mammals (e.g., human, monkey, bovine, horse, dog, cat, rabbit, and the like), and can be used as CETP activity inhibitors. In addition, utilizing the superior CETP inhibitory activity of a compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the compounds of the present invention are useful as pharmaceutical agents effective for the prophylaxis or treatment of or delay progression to overt to diseases in which CETP is involved (e.g., hyperlipidemia, arteriosclerosis, atherosclerosis, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, familial hypercholesterolemia, cardiovascular disorder, coronary heart disease, coronary artery disease, coronary vascular disease, angina, ischemia, heart ischemia, thrombosis, cardiac infarction such as myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, reperfusion injury, angioplasty restenosis, hypertension, congestive heart failure, diabetes such as type II diabetes mellitus, diabetic vascular complications, obesity or endotoxemia etc.), particularly as prophylactic or therapeutic agents for hyperlipidemia or arteriosclerotic diseases and also for the treatment of infection (or egg embryonation) of schistosoma.

A further aspect of the present invention is the use of a CETP inhibitor for the prophylaxis or treatment of or delay progression to overt to a disease selected from the group consisting of coronary heart disease, coronary artery disease, coronary vascular disease, myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, diabetes such as type II diabetes mellitus, congestive heart failure, and reperfusion injury.

The present invention preferably relates to a compound of formula (I A) or (I B)



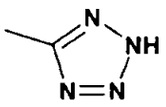
(I A) or



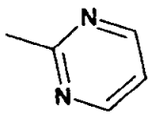
(I B)

wherein **X** is N and **Y** is CH or N;

R_1 is heterocyclic ring selected from the group consisting of



or



being in each case unsubstituted or N or C-substituted by a substituent selected from the group consisting of, C_1-C_7-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy, hydroxyl-C_1-C_7-alkyl-, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl-, $(R_4)(R_5)N$-C_1-C_7-alkyl-, $-N(R_4)(R_5)$ and phenyl-C_1-C_7-alkyl-;

R_2 is selected from the group consisting of $-C(=O)R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-N(R_4)(R_5)$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$ and $-NR_3-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, **m** being in each case the integer 0, 1 or 2; or R_2 is Z;

Z is selected from the group consisting of (i) unsubstituted or substituted C_3-C_7-cycloalkyl or unsubstituted or substituted C_3-C_7-cycloalkenyl, and (ii) unsubstituted or substituted carbocyclic phenyl, naphthyl or biphenylyl radical or unsubstituted or substituted pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, homopiperidinyl, homopiperazinyl, dihydro- or a tetrahydro-thienyl, dihydro- or a tetrahydro-furanyl, dihydro- or tetrahydro-pyridinyl, imidazolinyl or imidazolidinyl, pyrazolinyl or pyrazolidinyl, thiazolinyl or thiazolidinyl, oxazolinyl or oxazolidinyl, dihydro- or tetrahydro-pyridinyl or piperidinyl, or dihydro- or tetrahydro-pyranyl;

R_3, independently, represents hydrogen, C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl, unsubstituted or substituted C_3-C_7-cycloalkyl, unsubstituted or substituted C_3-C_7-cycloalkenyl, in the cycloalkyl moiety unsubstituted or substituted C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_7-alkyl, in the cycloalkyl moiety unsubstituted or substituted C_3-C_7-cycloalkyl-C_2-C_7-alkenyl, unsubstituted or substituted phenyl or naphthyl, unsubstituted or substituted heterocyclic aromatic radical or in the aryl moiety unsubstituted or substituted phenyl-C_1-C_7-alkyl;

R_4 and R_5, independently of one another, represents C_1-C_7-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl, said C_1-C_7-alkyl is substituted by one or two substituents selected from the group consisting of

unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl, and unsubstituted or substituted heterocyclic radical;

wherein substituted cycloalkyl or substituted cycloalkenyl or substituted alkylene, each of which is substituted by one or two substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, -C(=O)-O-R_3, -C(=O)-N(alkyl)(alkyl),,–N(alkyl)(alkyl), H_2N-C(=O)–, H_2N-C(=O)-alkyl--, formyl, formyl-alkyl--, cycloalkyl-alkyl, carbocyclic aromatic radical, heterocyclic radical, aralkyl, and heterocyclyl-alkyl; or

R_9 and R_{10}, independently of one another, is hydrogen, halogen, NO_2, CN, OH, C_1-C_7-alkyl, phenyl-C_1-C_7-alkyl, naphthyl-C_1-C_7-alkyl, pyridyl-C_1-C_7-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, phenyl-C_1-C_7-alkoxy, naphthyl-C_1-C_7-alkoxy, pyridyl-C_1-C_7-alkoxy, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_7-alkoxy, halo-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkoxy, carboxy, C_1-C_7-alkoxy-carbonyl, C_1-C_7-alkyl-S(O)$_m$-, phenyl-C_1-C_7-alkyl-S(O)$_m$, naphthyl-C_1-C_7-alkyl-S(O)$_m$, pyridyl-C_1-C_7-alkyl-S(O)$_m$, halo-C_1-C_7-alkoxy, and C_2-C_7-alkanoyl(oxy); **m** being in each case the integer 0, 1 or 2, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkenyl; in the phenyl moiety unsubstituted or substituted phenyl-C_1-C_7-alkyl and in the pyridyl moiety unsubstituted or substituted pyridyl-C_1-C_7-alkyl; and

wherein a corresponding cycloalkyl radical, cycloalkenyl radical, carbocyclic aromatic radical, heterocyclic radical or heterocyclic aromatic radical is optionally substituted by one or more substitutents selected from halogen, hydroxyl, cyano, alkyl or alkoxy;

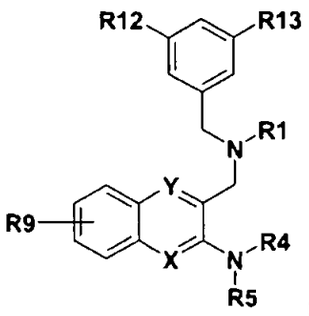
wherein p is 0, or 1 or 2 or 3;

wherein n is 0, or 1 or 2 or 3;

R_{11} is C_1-C_7-alkyl;

Substituent attached in Z is independently of one another, hydrogen or one or more substituents selected from the group consisting of halogen, OH, NH_2, carbonyl (=O), C_1-C_7-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_7-alkyl-, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl-, C_3-C_7-cycloalkyloxy-C_1-C_7-alkyl-, phenyl-C_1-C_7-alkoxy-, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_7-alkoxy-, halo-C_1-C_7-alkyl-, C_1-C_7-alkoxy-, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkoxy-, carboxy-, C_1-C_7-alkoxy-carbonyl-, C_1-C_7-alkyl-S(O)$_m$-, phenyl-C_1-C_7-alkyl-S(O)$_m$-, halo-C_1-C_7-alkoxy-, and C_2-C_7-alkanoyl-, C_1-C_7-alkoxy-C_3-C_7-cycloalkyl-, phenyl-C_1-C_7-alkoxy-C_3-C_7-cycloalkyl-, hydroxy-C_3-C_7-cycloalkyl-, hydroxy-C_1-C_7-alkyl-C_3-C_7-cycloalkyl-, formyl-C_3-C_7-cycloalkyl-, formyl-C_1-C_7-alkyl-C_3-C_7-cycloalkyl-, carboxy-C_3-C_7-cycloalkyl-, carboxy-C_1-C_7-alkyl-C_3-C_7-cycloalkyl-, H_2NC(=O)-C_3-C_7-cycloalkyl-, H_2NC(=O)-C_1-C_7-alkyl-C_3-C_7-cycloalkyl-; or a salt thereof.

The present invention more preferably relates to a compound of formula (I C)



(I C),

wherein **X** is N and **Y** is CH or N;

R_1 is 2-C_1-C_7-alkyl-2H-tetrazol-5-yl;

the element **-N(R_4)(R_5)** is pyrrolidine-1-yl which is substituted by one or two stubstituents selected from the group consisting of C_1-C_7-alkyl-, C_3-C_7-cycloalkyl-, C_3-C_7-cycloalkyl-methyl-, C_1-C_7-alkoxy-methyl-, hydroxy-C_1-C_2-alkyl-C_3-C_7-cycloalkyl-, formyl-C_3-C_7-cycloalkyl-, formyl-C_1-C_2-alkyl-C_3-C_7-cycloalkyl-, HO_2C-C_3-C_7-cycloalkyl-, HO_2C-C_1-C_2-alkyl-C_3-C_7-cycloalkyl-, $H_2NC(=O)$-C_3-C_7-cycloalkyl-, or $H_2NC(=O)$-C_1-C_2-alkyl-C_3-C_7-cycloalkyl-;

R_9 is one or two substituents selected from hydrogen, -CN, C_1-C_7-alkyl-, C_1-C_7-alkoxy, (C_1-C_7-alkyl)(C_1-C_7-alkyl-)amine-, halo-C_1-C_7-alkyl, or halogen;

R_{12} and R_{13}, independently of one another, is halo-C_1-C_7-alkyl or also halogen;

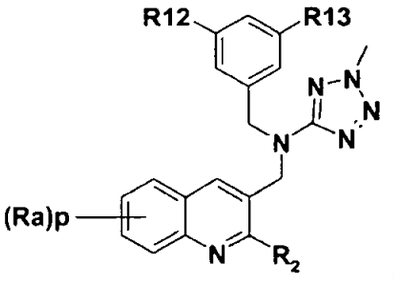
wherein p is 0, or 1 or 2; or

R_4 is (C_1-C_4) alkyl- or (C_3-C_5) cycloalkyl-; and

R_5 is (C_3-C_7) cycloalkyl-(C_1-C_2) alkyl- which is optionally substituted by one to two substitutents selected from hydroxyl, alkoxy, HO_2C-, HO_2C-(C_1-C_3) alkyl-, hydroxy-(C_1-C_3) alkyl-, (C_1-C_6) alkoxy-carbonyl-, or (C_1-C_6) alkoxy-carbonyl-(C_1-C_3) alkyl-;

or a salt thereof.

In one embodiment, the present invention relates to the compound of formula (II):



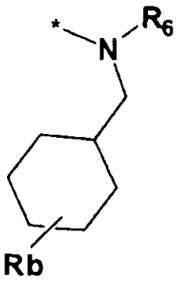
(II)

wherein p is 0, or 1 or 2;

Ra is halogen, or (C_1-C_4)-alkoxy, or halo-(C_1-C_4) alkyl;

R_{12} and R_{13} are independently halogen or halo-(C_1-C_4) alkyl;

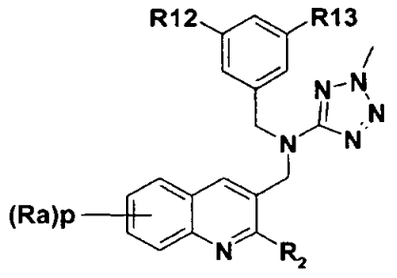
R_2 is formula (III):



(III)

wherein R_6 is (C_1-C_4) alkyl- or (C_3-C_5) cycloalkyl-; Rb is $-(CH_2)_n$-Rc; n is 0, or 1, or 2, or 3, Rc is carboxy, hydroxy, (C_1-C_4)-alkoxy, or (C_1-C_4)-alkoxycarbonyl; or a salt thereof. Preferably, n is 0, Rc is hydroxy or (C_1-C_4)-alkoxy. Also preferably, n is 1 or 2 or 3, Rc is carboxy, hydroxy, (C_1-C_4)-alkoxy, or (C_1-C_4)-alkoxycarbonyl.

In another embodiment, the present invention relates to the compound of formula (II):



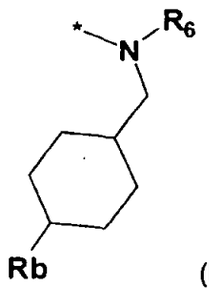
(II)

wherein p is 0, or 1 or 2;

Ra is halogen, or (C_1-C_4)-alkoxy, or halo-(C_1-C_4) alkyl;

R_{12} and R_{13} are independently halogen or halo-(C_1-C_4) alkyl;

R_2 is formula (IIIA):

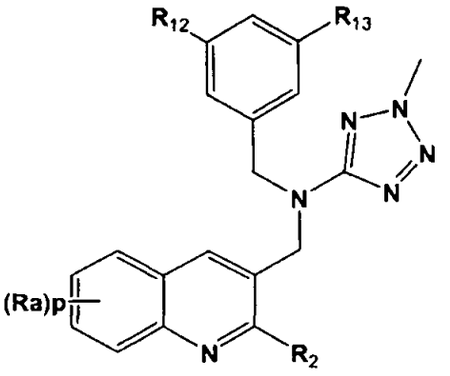


(IIIA)

wherein R_6 is (C_1-C_4) alkyl- or (C_3-C_5) cycloalkyl-; Rb is $-(CH_2)_n$-Rc; n is 0, or 1, or 2, or 3, Rc is carboxy, hydroxy, (C_1-C_4)-alkoxy, or (C_1-C_4)-alkoxycarbonyl; or a salt thereof. Preferably,

n is 0, Rc is hydroxy or (C_1-C_4)-alkoxy. Also preferably, n is 1 or 2 or 3, Rc is carboxy, hydroxy, (C_1-C_4)-alkoxy, or (C_1-C_4)-alkoxycarbonyl.

In another embodiment, the present invention relates to the compound of formula (II):



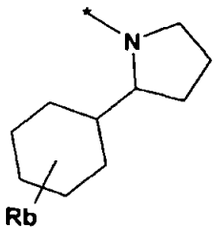
(II)

wherein p is 0, or 1, or 2, or 3;

Ra is halogen, or (C_1-C_4)-alkoxy, or halo-(C_1-C_4) alkyl;

R_{12} and R_{13} are independently halogen or halo-(C_1-C_4) alkyl;

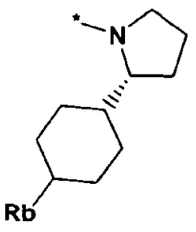
R_2 is formula (IV):



(IV)

wherein Rb is $-(CH_2)_n$-Rc; n is 0, or 1, or 2, or 3; Rc is carboxyl, hydroxy, formyl, (C_1-C_4)-alkoxy, $H_2NC(=O)$-, (C_1-C_4)-alkoxycarbonyl, or halo-(C_1-C_4)-alkoxycarbonyl; or a salt thereof.

In another embodiment, the present invention relates to the compound of formula (II), wherein R_2 is formula (IVA):

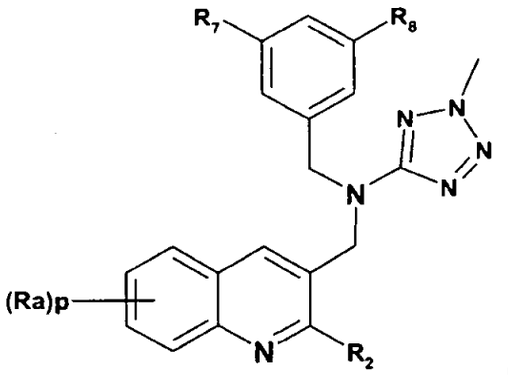


(IVA)

wherein Rb is $-(CH_2)_n$-Rc; n is 0, or 1, or 2, or 3; Rc is carboxyl, hydroxy, formyl, (C_1-C_4)-alkoxy, $H_2NC(=O)$-, (C_1-C_4)-alkoxycarbonyl, or halo-(C_1-C_4)-alkoxycarbonyl; or a salt thereof.

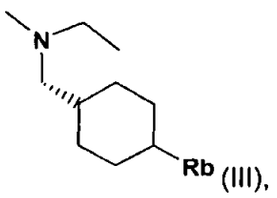
In another embodiment, the present invention relates to the compound of formula (II), wherein R_2 is formula (IVA), p is 1 or 2; Ra is halogen; R_{12} and R_{13} are halo-(C_1-C_4) alkyl; Rb is $-(CH_2)_n$-Rc, wherein n is 0 or 1; Rc is carboxyl, or (C_1-C_4)-alkoxycarbonyl, or halo-(C_1-C_4)-alkoxycarbonyl; or a pharmaceutically acceptable salt.

In another embodiment, the present invention relates to the compound of formula (II),

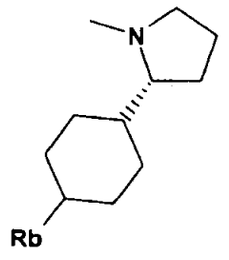


(II)

wherein p is 0, or 1 or 2;
Ra is halogen, or (C_1-C_4)-alkoxy, or halo-(C_1-C_4) alkyl;
R_7 and R_8 are independently halogen or halo-(C_1-C_4) alkyl;
R_2 is selected from formula (III) or (IV):



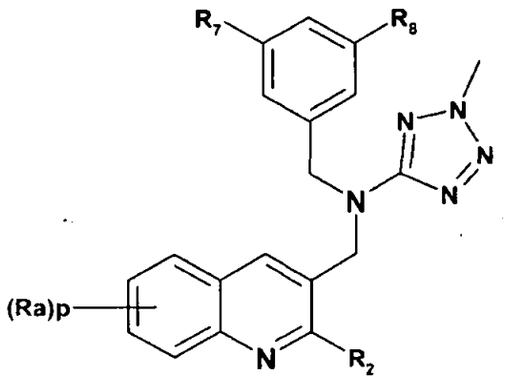
(III),



(IV);

wherein Rb is $-(CH_2)_n$-C(O)-O-Rc; n is 1, or 2, or 3, Rc is hydrogen, H_2N--, (C_1-C_4)-alkyl, or halo-(C_1-C_4) alkyl.

In another embodiment, the present invention relates to the compound of formula (II),



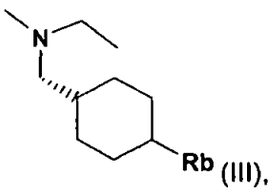
(II)

wherein p is 0, or 1 or 2;

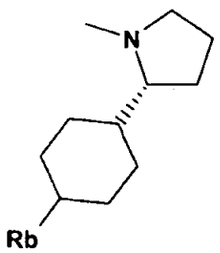
Ra is halogen, or (C_1-C_4)-alkoxy, or halo-(C_1-C_4) alkyl;

R_7 and R_8 are independently halogen or halo-(C_1-C_4) alkyl;

R_2 is selected from formula (III) or (IV):



(III),



(IV);

wherein Rb is $-(CH_2)_n$-C(O)-O-Rc; n is 0, or 1, or 2, or 3, Rc is hydrogen, H_2N--, (C_1-C_4)-alkyl, or halo-(C_1-C_4) alkyl.

Yet in another embodiment, the invention relates in particular to the novel compounds shown in the examples and to the modes of preparation described therein.

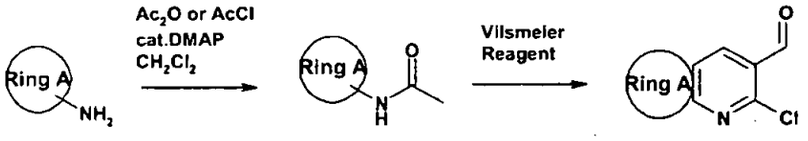
Abbreviation:

Ac: acetyl, AcOEt: ethyl acetate, AIBN: 2,2'-azobisisobutyronitrile, BOP: benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate, BPO:benzoyl peroxide, n-BuLi: n-butyl lithium, DCC: N,N'-dicyclohexyl

carbodiimide, DHP: 3,4-dihydro-*2H*-pyran, DIPEA: N,N-diisopropylethylamine, DMAP: 4-N,N-dimethylaminopyridine, mCPBA: *m*-chloro perbenzoic acid, EtOH: ethanol, EDC: N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, HATU: ,Hex: *n*-hexane, KO*t*-Bu: potassium *tert*-butoxide, $LiAlH_4$: lithium alminum hydride, MeOH: methanol, Ms: methansulfonyl, $NaBH_4$: sodium tetraborohydride, NBS: N-bromosuccinimide, $POCl_3$: phosphorus(III) oxychloride, sat.: saturated, TEA: triethylamine, THF: tetrahydrofuran, Ms: methansulfonyl, DMF: N,N-dimethylformamide, TFA: trifluoroacetic acid, UPLC: ultra performance liquid chromatography.

The invention relates to processes for the preparation of the compounds according to the invention. The preparation of compounds of formula (I) or salts thereof comprises, for example, the following general schemes:

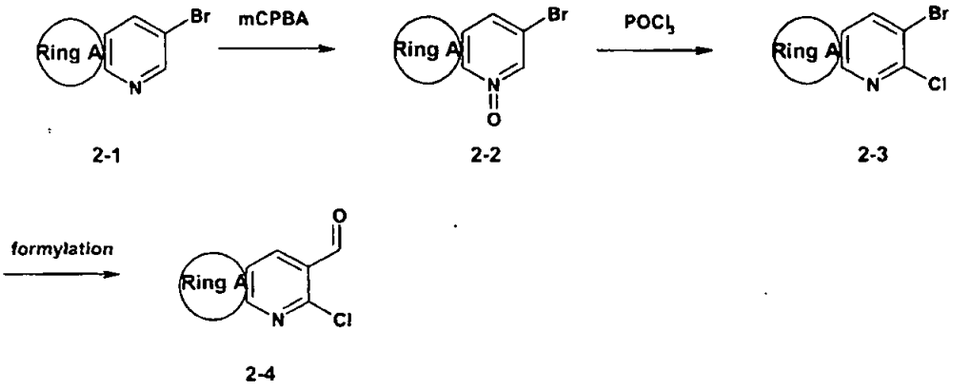
Scheme 1.



1-1 1-2 1-3

Intermediates 1-1, 1-2 and 1-3 utilized in the present invention can be purchased or prepared as shown in Scheme 1. Appropriately substituted aryl amines 1-1, wherein ring A is as defined herein or in the claims, can be treated with acetic anhydride (Ac_2O) or acetyl chloride (AcCl) and a catalytic amount of 4-N,N-dimethylaminopyridine (DMAP) in CH_2Cl_2 to afford the corresponding intermediates 1-2. Vilsmeier-type cyclization of intermediates 1-2 by treatment with phosphoryl chloride ($POCl_3$) in DMF can give the corresponding intermediates 1-3 [see for example: Meth-Cohn et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1520 (1981)].

Scheme 2.

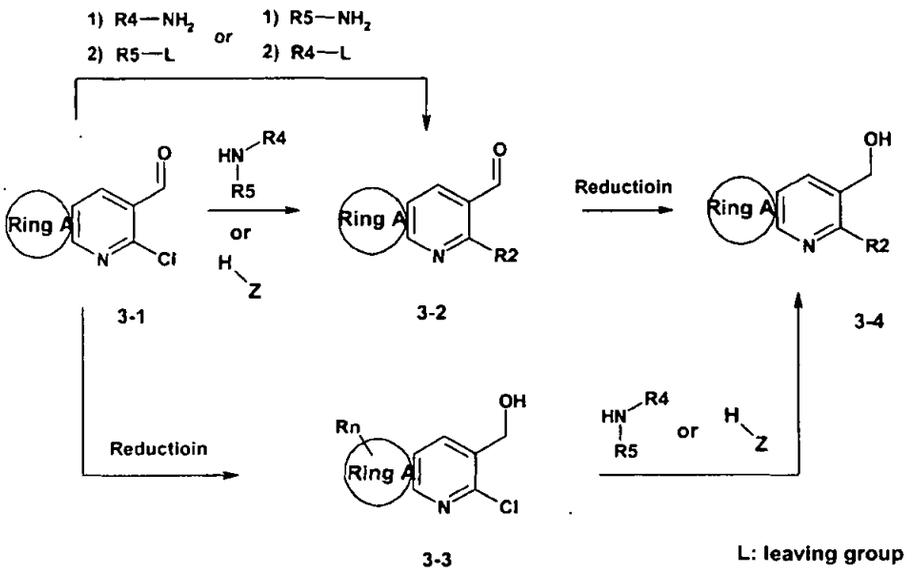


2-1 2-2 2-3

2-4

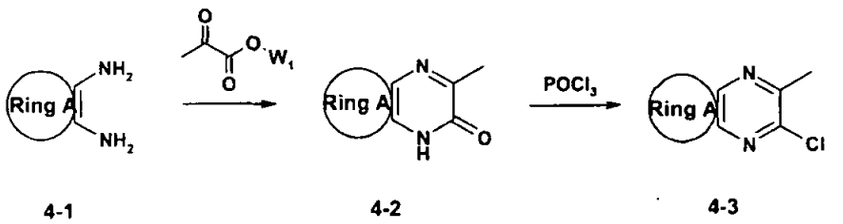
Intermediates 2-1, 2-2, 2-3 and 2-4 utilized in the present invention can be purchased or prepared as shown in Scheme 2. An appropriately substituted aryl bromides 2-1, wherein ring A is as defined herein or in the claims, can be treated with an oxidative reagent such as *m*-chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA) or the like in an appropriate solvent such as CH_2Cl_2 or the like to afford the corresponding intermediates 2-2. Chlorination of intermediates 2-2 by treatment with phosphoryl chloride ($POCl_3$) can afford the corresponding intermediates 2-3 [see for example: Grig-Alexa et al., *Synlett* 11, 2000 (2004)]. Formylation of intermediates 2-3 can be accomplished with *n*-BuLi and DMF to give the corresponding intermediates 2-4. Alternatively, formylation can be accomplished with carbon monoxide and sodium formate or hydrogen in the presence of palladium catalyst [see for example: Okano et al., *Bull. Chem. Soc. Jap.* 67, 2329 (1994)].

Scheme 3.



Intermediates 3-1 of the present invention, wherein ring A is as defined herein or in in the claims, can be purchased or prepared according to the procedure outlined in Schemes 1 and 2. Coupling reaction between appropriately substituted aryl chlorides 3-1 and appropriately substituted amines [$(R_4)(R_5)NH$] or H-Z, wherein ring A, R_4, R_5, and Z are as defined herein or in the claims, in the presence of an appropriate base such as triethylamine (TEA), potassium carbonate (K_2CO_3) or the like in an appropriate solvent such as tetrahydrofuran (THF), toluene, toluene/water can give the corresponding intermediates 3-2, wherein ring A, R_2, Z, R_4, and R_5 are as defined herein or in the claims. Alternatively, intermediates 3-2 can be prepared by treatment of 3-1 with an appropriate amine [R_4-NH_2 or R_5-NH_2] followed by alkylation with an appropriate reagent [R_5-L or R_4-L (L: leaving group such as halogen, -OMs, etc.)]. Reduction of aldehydes 3-2 with a reductive reagent such as sodium borohydride or the like in methanol or ethanol or the like can give the corresponding alcohols 3-4. Alternatively, the chloride 3-1 can be reduced with a reductive reagent such as sodium borohydride or the like, followed by amination with an appropriately substituted amine [(R4)(R5)NH] or H-Z to give the corresponding alcohols 3-4.

Scheme 4.

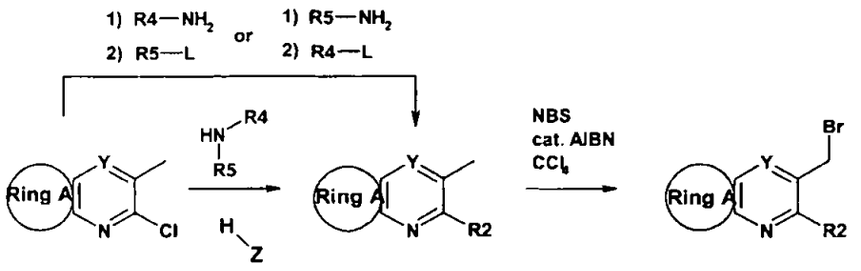


4-1 4-2 4-3

W1: hydrogen, C1-C6 alkyl

Intermediates 4-1, 4-2 and 4-3 utilized in the present invention, wherein ring A is as defined herein or in the claims, can be purchased or prepared as shown in Scheme 4. [see for example: Katou et al., *Heterocycles,* 52, 911 (2000)].

Scheme 5.

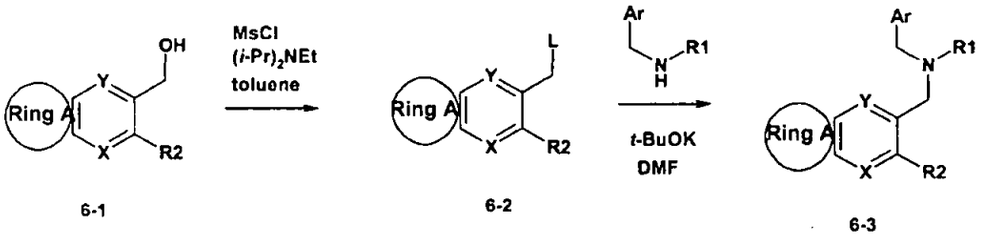


5-1 5-2 5-3

Intermediates 5-1 of the present invention, wherein ring A and Y are as defined herein or in the claims, can be purchased or prepared according to the procedure outlined in Scheme 4. The coupling reaction between appropriately substituted aryl chlorides 5-1 and appropriately substituted amines [$(R_4)(R_5)NH$] or H-Z, wherein ring A, R_4,R_5 and Z are as defined herein or in the claims, in the presence of appropriate base such as triethylamine (TEA), potassium carbonate (K_2CO_3) or the like in an appropriate solvent such as tetrahydrofuran (THF), toluene, toluene/water can give the corresponding intermediates 5-2, wherein ring A ,R_2 and Y are as defined herein or in the claims. Alternatively, intermediates 5-2 can be prepared by treatment of 5-1 with an appropriate amine [R_4-NH_2 or R_5-NH_2], followed by alkylation with an appropriate reagent [R_5-L or R_4-L (L: leaving group such as halogen, -OMs, etc.)]. Halogenation of intermediates 5-2 with halogenating reagents such as N-bromosuccinimide or the like in the presence of

a catalytic amount of 2,2'-azobisisobutyronitrile (AIBN) or benzoyl peroxide (BPO) in CCl_4 can give the corresponding benzyl halides 5-3.

Scheme 6.

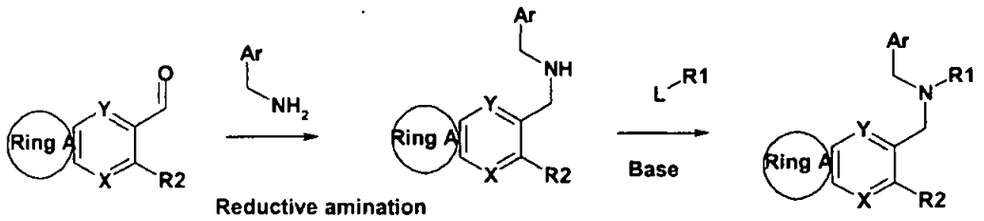


6-1 6-2 6-3

L: leaving group

Compounds 6-3 of the present invention, wherein ring A, Ar, R_1, R_2, X and Y are as defined herein or in the claims can be prepared according to the procedure outlined in Scheme 6. Intermediates 6-1 and 6-2 (L: leaving group such as halogen, -OMs, etc.) of the present invention, wherein ring A, R_2, X and Y are as defined herein or in the claims, can be prepared according to the procedures outlined in Schemes 3 and Scheme 5, respectively. The appropriately substituted alcohol 6-1 can be treated with thionyl chloride or methansulfonyl chloride or the like, with or without a base, such as triethylamineine and *N,N*-diisopropylethylamine or the like, in a solvent such as THF or toluene to afford the corresponding intermediates 6-2. Alternatively, intermediates 6-2 can be prepared by treatment of 6-1 with carbon tetrabromide and triphenylphosphine in an appropriate solvent such as dichloromethane or the like. The preferred leaving group is bromide or chloride, but may also be iodide, mesylate, tosylate or the like. Intermediates 6-2 can be treated with an appropriate amine [(Ar-CH_2-)(R_1)NH], wherein Ar and R_1 are as defined herein or in the claims, and a base such as potassium *tert*-butoxide or the like in solvents such as DMF or THF or the like to give the corresponding coupling products 6-3.

Scheme 7.

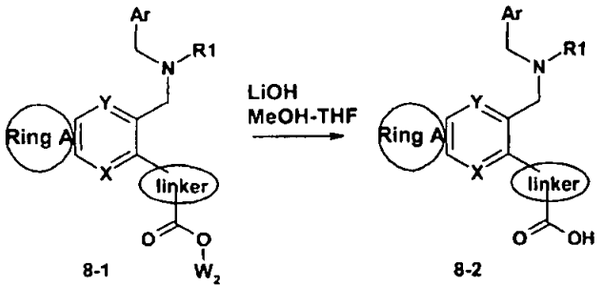


7-1 7-2 7-3

L: leaving group

Compounds 7-3 of the present invention, wherein ring A, Ar, R_1, R_2, X and Y are as defined herein or in the claims, can be prepared according to the procedure outlined in Scheme 7. Intermediates 7-1 of the present invention, wherein ring A, R_2, X and Y are as defined herein or in the claims, can be prepared according to the procedure outlined in Scheme 3. The appropriately substituted aldehyde 7-1 can be treated with substituted aryl-methylamine in the presence of reducing reagent such as sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, sodium triacetoxybotohydride or the like and an acid such as acetic acid, trifluoroacertic acid, or the like in methanol, ethanol, CH_2Cl_2, 1,2-dichloroehane or the like to afford the corresponding intermediates 7-2. Alternatively, intermediates 7-2 can be prepared by treatment with benzylamine and a catalytic amount of acid such as *p*-toluene sulfonic acid or the like in toluene to give corresponding imine, followed by reduction of the resulting imine using a reducing reagent such as sodium borohydride. Compounds 7-2 can be converted to compounds 7-3 by treatment with an appropriate R1-L such as acyl chloride, alkoxycarbonylchloride, substituted chloropyridine, substituted chloropyrimidine or the like in an appropriate solvent such as toluene, THF, DMF or the like, in the presence of an appropriate base, such as potassium carbonate, triethylamine, sodium hydride, potassium bis(trimethylsilyl)amide or the like.

Scheme 8.



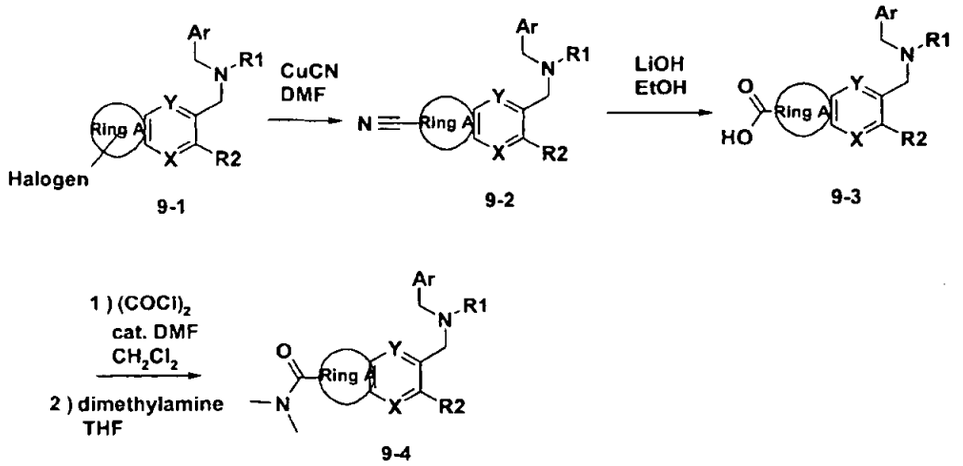
8-1 8-2

W2: C1-C6 alkyl

Compounds 8-2 of the present invention, wherein ring A , Ar, R_1, X and Y are as defined herein or in the claims, and wherein the -(linker)-CO_2H is described in R_2 [ex. –N(C_1-C_4-alkyl)(C_1-C_4-alkyl-C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_3-alkyl-CO_2H)] can be prepared according to the procedure outlined in Scheme 8.

Compounds 8-1 of the present invention, wherein ring A, Ar, R_1, X and Y are as defined herein or in the claims, and wherein W_2 is C_1-C_6 alkyl can be prepared according to the procedure outlined in Schemes 6 or 7. Intermediates 8-1 can be treated with a base such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, potassium hydroxide or the like in an appropriate solvent such as methanol, ethanol, THF or the like to afford the corresponding carboxylic acids 8-2.

Scheme 9.



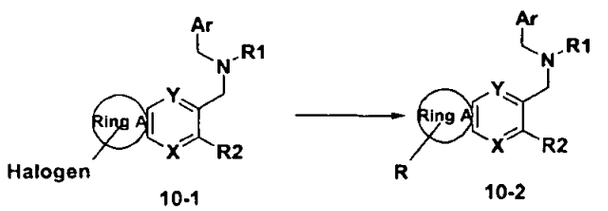
9-1 9-2 9-3

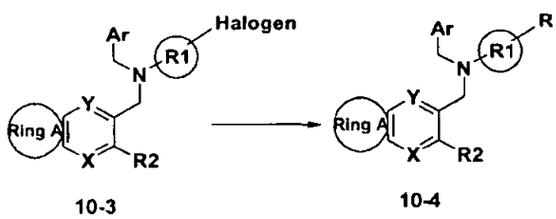
9-4

Compounds 9-2, 9-3, and 9-4 of the present invention, wherein ring A, Ar, R_1, R_2, X and Y are as defined herein or in the claims, can be prepared according to the procedure outlined in Scheme 9. Compounds 9-1 of the present invention wherein ring A, Ar, R_1, R_2, X and Y are as defined herein or in the claims and wherein the halogen is preferably iode or bromo, can be prepared according to the procedures

outlined in Schemes 6 or 7. Compounds 9-1 can be treated with CuCN in DMF at elevated temperature to afford the corresponding compounds 9-2. Alternatively, the nitriles 9-2 can be prepared by coupling reactioin between compounds 9-1 and KCN in the presence of CuI and a palladium(II) salt or in the presence of certain copper or nickel complexes. Carboxylic acids 9-3 can be prepared by treatment of 9-2 with lithium hydroxide, sodium hydroxide or the like in an appropriate solvent such as methanol, ethanol, THF or the like. Chlorination of carboxylic acids 9-3 can be accomplished with oxalyl chloride and a catalytic amount of DMF in an appropriate solvent such as CH_2Cl_2 or with thionylchloride in an appropriate solvent such as toluene. Subsequent amination with an amine such as dimethylamine in THF or the like affords amides 9-4. Alternatively, amides 9-4 can be prepared by amination with an amine in the presence of a coupling reagent such as DCC, EDC, BOP, HATU or the like in an appropriate solvent such as CH_2Cl_2, THF or the like.

Scheme 10.

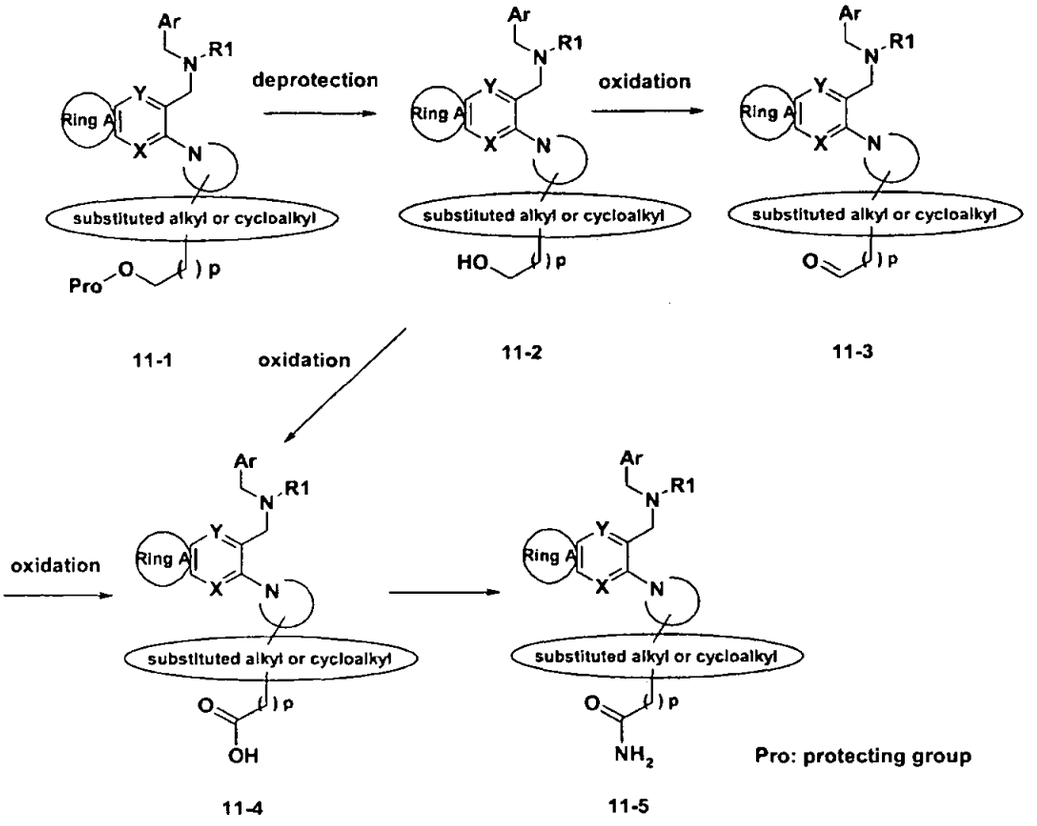




Compounds 10-2 or 10-4 of the present invention, wherein Ar, R_1, R_2, X and Y are as defined herein or in the claims and wherein R is alkyl, alkoxy, dialkylamine, or cyclicamine, can be prepared according to the procedure outlined in Scheme 10. Compounds 10-1 or 10-3 of the present invention, wherein Ar, R_1, R_2, X and Y are as defined herein or in the claims and wherein the halogen is preferably iodo or bromo, can be prepared according to the procedures outlined in Schemes 6 or 7 . The coupling reaction between compounds 10-1 or 10-3 and an appropriate alcohol, amine, or alkyl Grignard reagent can be performed in the presence of a base such as NaO*t*-Bu, KO*t*-Bu, or the like, palladium or nickel catalyst and a

ligand such as 2-(di-*t*-butylphosphino)biphenyl or the like in an appropriate solvent such as toluene, THF, dioxane, or the like, at elevated temperature to afford the corresponding coupling products 10-2 or 10-4.

Scheme 11.



Compounds 11-2, 11-3, 11-4 and 11-5 of the present invention, wherein Ar, R_1, R_4, R_5, X and Y are as defined herein or in the claims, and p is an integer as defined herein or in the claims, can be prepared according to the procedure outlined in Scheme 11. Compounds 11-1 of the present invention wherein Ar, R_1, R_4, R_5, X and Y are as defined herein or in the claims, and p is an integer as defined herein or in the claims, can be prepared according to the procedures outlined in Schemes 6 or 7. Deprotection of compounds 11-1 (Pro: approproiate protecting group for alcohol such as benzyl, tetrahydropyranyl, or the like) according to methods described in Peter G,M Wuts and Theodora W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis". 4th Ed., Wiley and references cited therein can afford alcohols 11-2. Compounds 11-2 can be converted to aldehydes 11-3 or carboxylic acids 11-

4 by oxidation with an oxidative reagent such as PCC, PDC, $KMnO_4$ or by Swern oxidation, Dess-Martin oxidation, TEMPO oxidation or the like in an appropriate solvent. Aldehydes 11-3 also can be converted to carboxylic acids 11-4 by oxidation with an oxidative reagent such as $KMnO_4$ or via sodium chlorite oxidation (ex. $NaClO_2/NaH_2PO_4$/2-methyl-2-butene), TEMPO oxidation or the like in an appropriate solvent. Treatment of carboxylic acids 11-4 with NH_4Cl in the presence of a coupling reagent such as DCC, EDC, BOP, HATU or the like and a base such as triethylamine or the like in an appropriate solvent such as CH_2Cl_2, THF or the like can afford amides 11-5. Alternatively, carboxylic acids 11-4 can be converted to acid chlorides by reaction with thionyl chloride, oxalyl chloride or the like in an appropriate solvent such as toluene, CH_2Cl_2, or the like, followed by the reaction with ammonia in an appropriate solvent such as THF, CH_2Cl_2, or the like to give amides 11-5.

In view of the close relationship between the novel compound in the free form and in the form of its salts, in the preceding text and below the free compound or its salts may correspondingly and advantageously also be understood as meaning the corresponding salts or the free compound.

Depending on the choice of the starting materials and procedures, the novel compounds can be present in the form of one of the possible isomers or as mixtures thereof, for example as pure optical isomers, such as antipodes, or as isomer mixtures, such as racemates, diastereoisomer mixtures or racemate mixtures, depending on the number of asymmetric carbon atoms.

The invention also relates to those embodiments of the process, according to which a compound obtainable as an intermediate in any step of the process is used as a starting material and the missing steps are carried out or a starting material in the form of a derivative or salt and/or its racemates or antipodes is used or, in particular, formed under the reaction conditions.

In the process of the present invention, those starting materials are preferably used which lead to the compounds described as particularly useful at the beginning. The invention likewise relates to novel starting materials which have been specifically developed for the

preparation of the compounds according to the invention, to their use and to processes for their preparation.

The invention likewise relates to a combination of a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) or (II) respectively, or a pharmaceutically acceptable salt thereof with a further active principle.

The combination may be made for example with the following active principles, selected from the group consisting of a:

(i) HMG-Co-A reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(ii) angiotensin II receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(iii) angiotensin converting enzyme (ACE) Inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(iv) calcium channel blocker or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(v) aldosterone synthase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(vi) aldosterone antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(vii) dual angiotensin converting enzyme/neutral endopeptidase (ACE/NEP) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(viii) endothelin antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(ix) renin inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(x) diuretic or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

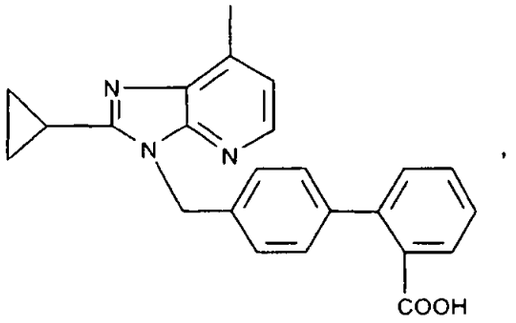
(xi) an ApoA-I mimic, and

(Xii) a DGAT inhibitor.

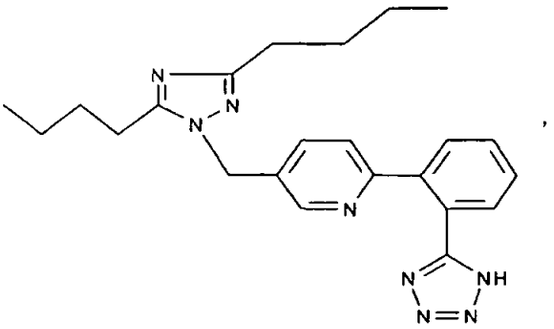
An angiotensin II receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof is understood to be an active ingredients which bind to the AT_1-receptor subtype of angiotensin II receptor but do not result in activation of the receptor. As a consequence of the inhibition of the AT_1 receptor, these antagonists can, for example, be employed as antihypertensives or for treating congestive heart failure.

The class of AT_1 receptor antagonists comprises compounds having differing structural features, essentially preferred are the non-peptidic ones. For example, mention may be made of the compounds which are selected from the group consisting of valsartan, losartan,

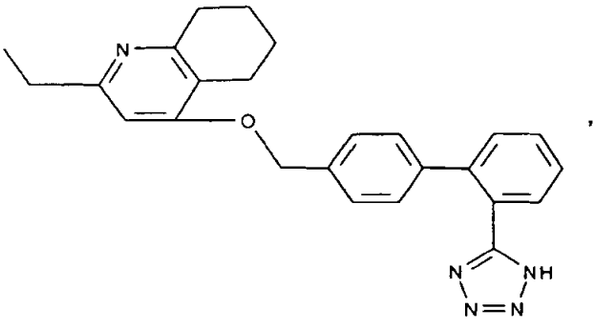
candesartan, eprosartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, the compound with the designation E-1477 of the following formula



the compound with the designation SC-52458 of the following formula



and the compound with the designation ZD-8731 of the following formula



or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred AT_1-receptor antagonist are those agents which have been marketed, most preferred is valsartan or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

HMG-Co-A reductase inhibitors (also called β-hydroxy-β-methylglutaryl-co-enzyme-A reductase inhibitors) are understood to be those active agents that may be used to lower the lipid levels including cholesterol in blood.

The class of HMG-Co-A reductase inhibitors comprises compounds having differing structural features. For example, mention may be made of the compounds that are selected from the group consisting of atorvastatin, cerivastatin, compactin, dalvastatin, dihydrocompactin, fluindostatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, mevastatin, pravastatin, rivastatin, simvastatin, and velostatin, or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred HMG-Co-A reductase inhibitors are those agents which have been marketed, most preferred is fluvastatin and pitavastatin or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The interruption of the enzymatic degradation of angiotensin I to angiotensin II with so-called ACE-inhibitors (also called angiotensin converting enzyme inhibitors) is a successful variant for the regulation of blood pressure and thus also makes available a therapeutic method for the treatment of congestive heart failure.

The class of ACE inhibitors comprises compounds having differing structural features. For example, mention may be made of the compounds which are selected from the group consisting alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, and trandolapril, or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred ACE inhibitors are those agents that have been marketed, most preferred are benazepril and enalapril.

The class of CCBs essentially comprises dihydropyridines (DHPs) and non-DHPs such as diltiazem-type and verapamil-type CCBs.

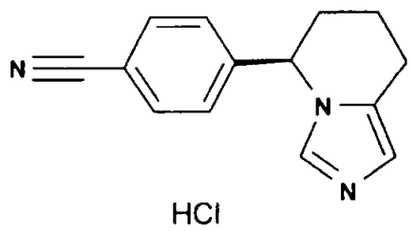
A CCB useful in said combination is preferably a DHP representative selected from the group consisting of amlodipine, felodipine, ryosidine, isradipine, lacidipine, nicardipine, nifedipine, niguldipine, niludipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, and nivaldipine, and is preferably a non-DHP representative selected from the group consisting of flunarizine, prenylamine, diltiazem, fendiline, gallopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil and verapamil, and in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof. All these CCBs are therapeutically used, e.g. as anti-hypertensive, anti-angina pectoris or anti-arrhythmic drugs.
Preferred CCBs comprise amlodipine, diltiazem, isradipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, and verapamil, or, e.g. dependent on the specific CCB, a pharmaceutically acceptable salt thereof. Especially preferred as DHP is amlodipine or a pharmaceutically acceptable salt, especially the besylate, thereof. An especially preferred representative of non-DHPs is verapamil or a pharmaceutically acceptable salt, especially the hydrochloride, thereof.

Aldosterone synthase inhibitor is an enzyme that converts corticosterone to aldosterone to by hydroxylating cortocosterone to form 18-OH-corticosterone and 18-OH-corticosterone to aldosterone. The class of aldosterone synthase inhibitors is known to be applied for the treatment of hypertension and primary aldosteronism comprises both steroidal and non-steroidal aldosterone synthase inhibitors, the later being most preferred.

Preference is given to commercially available aldosterone synthase inhibitors or those aldosterone synthase inhibitors that have been approved by the health authorities.

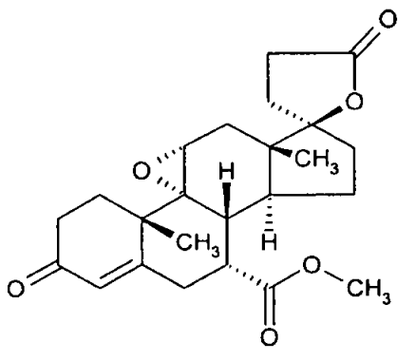
The class of aldosterone synthase inhibitors comprises compounds having differing structural features. For example, mention may be made of the compounds which are selected from the group consisting of the non-steroidal aromatase inhibitors anastrozole, fadrozole (including the (+)-enantiomer thereof), as well as the steroidal aromatase inhibitor exemestane, or, in each case where applicable, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The most preferred non-steroidal aldosterone synthase inhibitor is the (+)-enantiomer of the hydrochloride of fadrozole (US patents 4617307 and 4889861) of formula



HCl

A preferred steroidal aldosterone antagonist is eplerenone of the formula



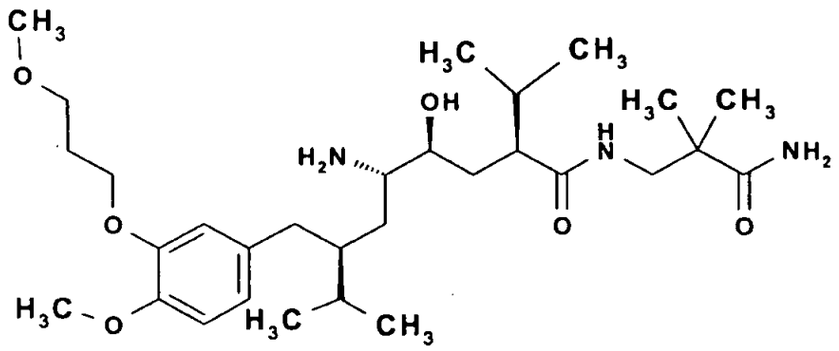
or

spironolactone.

A preferred dual angiotensin converting enzyme/neutral endopetidase (ACE/NEP) inhibitor is, for example, omapatrilate (cf. EP 629627), fasidotril or fasidotrilate, or, if appropriable, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A preferred endothelin antagonist is, for example, bosentan (cf. EP 526708 A), furthermore, tezosentan (cf. WO 96/19459), or in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A renin inhibitor is, for example, a non-peptidic renin inhibitor such as the compound of formula



chemically defined as 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)-2,7-di(1-methylethyl)-4-hydroxy-5-amino-8-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)phenyl]-octanamide. This representative is specifically disclosed in EP 678503 A. Especially preferred is the hemi-fumarate salt thereof.

A diuretic is, for example, a thiazide derivative selected from the group consisting of chlorothiazide, hydrochlorothiazide, methylclothiazide, and chlorothalidon. The most preferred is hydrochlorothiazide.

An ApoA-I mimic is, for example, D4F peptide, especially of formula D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F

A DGAT inhibitor is for example, one or more of the compounds described in WO2005072740, and U.S. provisional application number 60/787859.

Preferably, the jointly therapeutically effective amounts of the active agents according to the combination of the present invention can be administered simultaneously or sequentially in any order, separately or in a fixed combination.

The structure of the active agents identified by generic or tradenames may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g. IMS LifeCycle (e.g. IMS World Publications). The corresponding content thereof is hereby incorporated by reference. Any person skilled in the art is fully enabled to identify the active agents and, based on these references, likewise enabled to manufacture and test the pharmaceutical indications and properties in standard test models, both in vitro and in vivo.

The invention in particular relates to a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) or (II) respectively, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment of the human or animal body.

The invention likewise relates to the use of the compounds of the formula I or of pharmaceutically acceptable salts of compounds of this type with salt-forming properties, in particular as pharmacological, primarily CETP inhibitors, active substances. In this connection, they can be used, preferably in the form of pharmaceutically acceptable preparations, in a method for the prophylactic and/or therapeutic treatment of the animal or human body, in particular as inhibitors of CETP.

The invention in particular relates to the use of a compound of formula (I), (IA), (IB), (IC) or (II) respectively, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally in combination with at least one composition for the treatment of cardiovascular diseases and related conditions and diseases listed hereinbefore or hereinafter, for the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of or delay progression to overt to diseases in which CETP is involved (e.g., hyperlipidemia, arteriosclerosis, atherosclerosis, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, familial hypercholesterolemia, cardiovascular disorder, coronary heart disease, coronary artery disease, coronary vascular disease, angina, ischemia, heart ischemia, thrombosis, cardiac infarction such as myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, reperfusion injury, angioplasty restenosis, hypertension, congestive heart failure, diabetes such as type II diabetes mellitus, diabetic vascular complications, obesity or endotoxemia etc.), particularly as prophylactic or therapeutic agents for hyperlipidemia or arteriosclerotic diseases.

The present invention likewise relates to a method for the prophylaxis or treatment of or delay progression to overt to diseases in which CETP is involved (e.g., hyperlipidemia, arteriosclerosis, atherosclerosis, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, familial hypercholesterolemia, cardiovascular disorder, coronary heart disease, coronary artery disease, coronary vascular disease, angina, ischemia, heart ischemia, thrombosis, cardiac infarction such as myocardial infarction, stroke, peripheral

vascular disease, reperfusion injury, angioplasty restenosis, hypertension, congestive heart failure, diabetes such as type II diabetes mellitus, diabetic vascular complications, obesity or endotoxemia etc.), particularly as prophylactic or therapeutic agents for hyperlipidemia or arteriosclerotic diseases, comprising administering to an animal, including man, in need thereof, a formula (I), (IA), (IB), (IC) or (II) respectively, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, optionally in combination with at least one composition for the treatment of cardiovascular diseases and related conditions and diseases listed hereinbefore or hereinafter.

The present invention likewise relates to a pharmaceutical composition comprising a formula (I), (IA), (IB), (IC) or (II) respectively, or a pharmaceutically acceptable salt thereof , optionally in combination with at least one composition for the treatment of cardiovascular diseases and related conditions and diseases listed hereinbefore or hereinafter, for the prophylaxis or treatment of or delay progression to overt to diseases in which CETP is involved (e.g., hyperlipidemia, arteriosclerosis, atherosclerosis, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, familial hypercholesterolemia, cardiovascular disorder, coronary heart disease, coronary artery disease, coronary vascular disease, angina, ischemia, heart ischemia, thrombosis, cardiac infarction such as myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, reperfusion injury, angioplasty restenosis, hypertension, congestive heart failure, diabetes such as type II diabetes mellitus, diabetic vascular complications, obesity or endotoxemia etc.), particularly as prophylactic or therapeutic agents for hyperlipidemia or arteriosclerotic diseases.

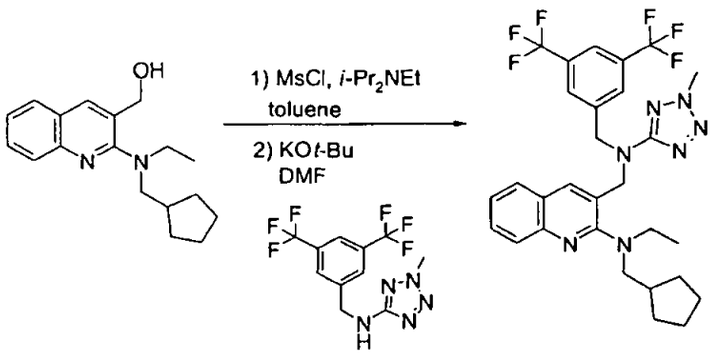
The pharmaceutical preparations according to the invention which contain the compound according to the invention or pharmaceutically acceptable salts thereof are those for enteral, such as oral, furthermore rectal, and parenteral administration to (a) warm-blooded animal(s), the pharmacological active ingredient being present on its own or together with a pharmaceutically acceptable carrier. The daily dose of the active ingredient depends on the age and the individual condition and also on the manner of administration.

The dose of the active ingredient depends on the warm-blooded animal species, the age and the individual condition and on the manner of administration.

The following examples illustrate the invention described above; however, they are not intended to limit its extent in any manner. Temperatures are indicated in degrees Celsius.

Examples:

Example 1: Synthesis of N-[(3-{N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)quinolin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine

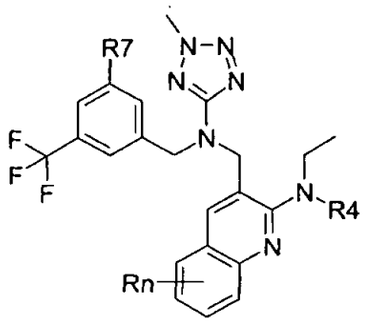


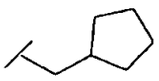
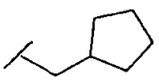
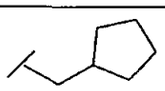
Methaneslufonyl chloride (MsCl, 15 mg, 0.13 mmol) is added dropwise to the solution of {2-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]quinolin-3-yl}methanol (25 mg, 0.088 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (23 mg, 0.18 mmol) in toluene (1 mL) and the reaction mixture is stirred at ambient temperature for 2 hours. To the mixture, 1N HCl aq and ethyl acetate are added. The organic layer is washed with sat. $NaHCO_3$ aq, brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. After N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amine (29 mg, 0.089 mmol) and DMF (1 mL) are added to the residue, the mixture is stirred and then potassium *tert*-butoxide (11 mg, 0.098 mmol) is added and the mixture is further stirred for 1 hour. After adding 1N HCl aq, the mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and concentrated. The resulting mixture is purified by silica gel column chromatography to give N-[(3-{N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)quinolin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine.

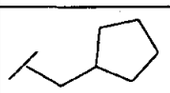
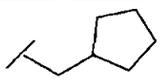
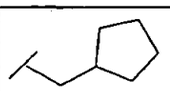
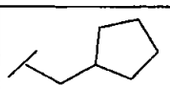
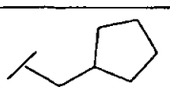
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 1.03-1.10 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.37-1.60 (m, 6H), 2.03-2.20 (m, 1H), 3.18 (q, 2H), 3.23 (d, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.85 (d. 1H).

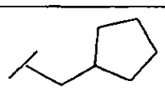
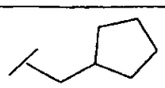
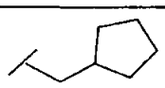
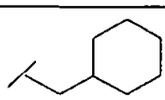
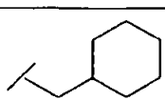
ESI-MS m/z: 592 $[M+1]^+$

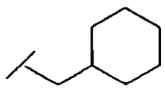
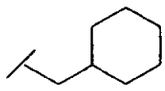
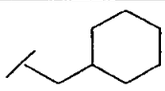
Example 2: The following compounds are prepared from substituted {2-[N-(cycloalkylmethyl)-N-ethylamino]quinolin-3-yl}methanol and N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amine following the procedure of example 1.

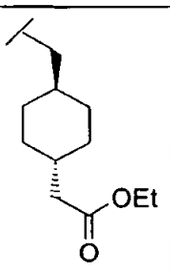
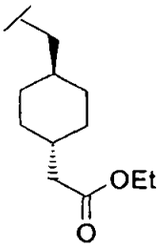
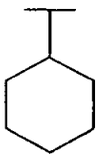
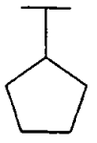


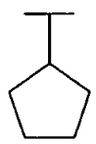
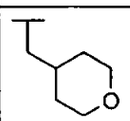
No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ(ppm) or HPLC retention time
2-1	6-F		CF_3	610 $[M+1]^+$	1.03-1.10 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 1.37-1.60 (m, 6H), 2.03-2.16 (m, 1H), 3.15 (q, 2H), 3.20 (d, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.83 (dd, 1H).
2-2	6-Cl		CF_3	626 $[M+1]^+$	1.03-1.10 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.37-1.58 (m, 6H), 2.08-2.20 (m, 1H), 3.18 (q, 2H), 3.22 (d, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.77 (d. 1H).
2-3	6-OMe		CF_3	622 $[M+1]^+$	1.03-1.10 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.37-1.58 (m, 6H), 2.08-2.17 (m, 1H), 3.12 (q, 2H), 3.18 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.22 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.77 (d. 1H).

No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ(ppm) or HPLC retention time
2-4	7-F		CF_3	610 $[M+1]^+$	1.03-1.10 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.37-1.60 (m, 6H), 2.10-2.20 (m, 1H), 3.19 (q, 2H), 3.23 (d, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.08 (ddd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.74 (s, 1H).
2-5	7-Br		CF_3	670, 672 $[M+1]^+$	1.02-1.10 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 1.40-1.58 (m, 6H), 2.10-2.19 (m, 1H), 3.19 (q, 2H), 3.23 (d, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.396 (s, 1H), 7.400 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.71-7.77 (m, 2H), 8.03 (s, 1H).
2-6	7-Me		CF_3	606 $[M+1]^+$	1.03-1.10 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 1.35-1.60 (m, 6H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 3.16 (q, 2H), 3.22 (d, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.66 (s, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.74 (s, 1H).
2-7	7-OMe		CF_3	622 $[M+1]^+$	1.01-1.10 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 1.44-1.70 (m, 6H), 2.20-2.30 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.22 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 7.08 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.81 (br, 1H), 7.91 (s, 1H).
2-8	6,7-F_2		CF_3	628 $[M+1]^+$	1.03-1.10 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 1.40-1.58 (m, 6H), 2.08-2.16 (m, 1H), 3.17 (q, 2H), 3.21 (d, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.79 (s,

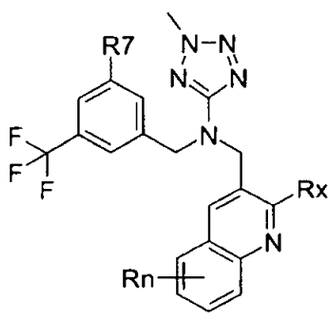
No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ(ppm) or HPLC retention time
					2H), 7.27 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.72 (s, 1H).
2-9	5,7-F_2		CF_3	628.5 $[M+1]^+$	1.03-1.10 (m, 2H), 1.10 (t, 3H), 1.41-1.55 (m, 6H), 2.10-2.19 (m, 1H), 3.23 (q, 2H), 3.26 (d, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.79 (ddd, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.94 (s, 1H).
2-10	5,6,7-F_3		CF_3	646.6 $[M+1]^+$	1.01-1.11 (m, 2H), 1.09 (t, 3H), 1.39-1.59 (m, 6H), 2.07-2.17 (m, 1H), 3.19-3.24 (m, 4H), 4.23 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.40 (ddd, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.94 (s, 1H).
2-11	5,7-Cl_2		CF_3	660 $[M+1]^+$	1.02-1.10 (m, 2H), 1.09 (t, 3H), 1.41-1.60 (m, 6H), 2.11-2.20 (m, 1H), 3.24 (q, 2H), 3.26 (d, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.09 (s, 1H).
2-12	6-F		CF_3	624 $[M+1]^+$	0.75-0.85 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 1.05-1.13 (m, 3H), 1.52-1.70 (m, 6H), 3.11 (d, 2H), 3.14 (q, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.33 (ddd, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.82 (dd, 1H).
2-13	7-F		CF_3	624 $[M+1]^+$	0.75-0.85 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.05-1.13 (m, 3H), 1.52-1.69 (m, 6H), 3.15 (d, 2H), 3.19 (q, 2H),

No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ(ppm) or HPLC retention time
					4.22 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.08 (ddd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.73 (s, 1H).
2-14	7-Cl		CF_3	640 $[M+1]^+$	0.75-0.85 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.05-1.13 (m, 3H), 1.54-1.68 (m, 6H), 3.15 (d, 2H), 3.18 (q, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.83 (d, 1H).
2-15	6,7-F_2		CF_3	642 $[M+1]^+$	0.75-0.85 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 1.05-1.13 (m, 3H), 1.52-1.66 (m, 6H), 3.12 (d, 2H), 3.16 (q, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).
2-16	5,7-F_2		CF_3	642 $[M+1]^+$	0.76-0.85 (m, 2H), 1.09 (t, 3H), 1.05-1.13 (m, 3H), 1.54-1.68 (m, 6H), 3.17 (d, 2H), 3.22 (q, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.77 (ddd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).

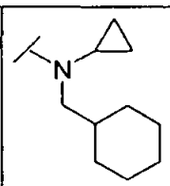
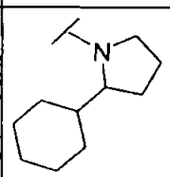
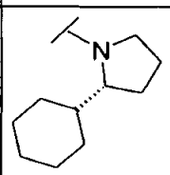
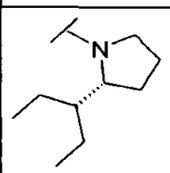
No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ(ppm) or HPLC retention time
2-17	H		CF_3	692 $[M+1]^+$	0.76-0.90 (m, 4H), 1.08 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 1.25-1.30 (m, 1H), 1.58-1.72 (m, 5H), 2.10 (d, 2H), 3.15 (q, 2H), 3.16 (d, 2H), 4.19 (q, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (d. 1H).
2-18	6,7-F_2		CF_3	728.6 $[M+1]^+$	0.82-0.89 (m, 4H), 1.08 (t, 3H), 1.26 (t, 3H),1.55-1.73 (m, 6H), 2.11 (d, 2H), 3.14-3.19 (m, 4H), 4.10-4.15 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).
2-19	7-F		CF_3	610 $[M+1]$ +	1.05-1.25 (m, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.55-1.67 (m, 3H), 1.75-1.83 (m, 4H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.73 (q, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.77 (ddd, 1H), 7.25 (ddd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.08 (s, 1H).
2-20	7-F		CF_3	596 $[M+1]^+$	0.95 (t, 3H), 1.42-1.58 (m, 4H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 2H), 3.30 (q, 2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.51 (ddd, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.81 (s, 1H).

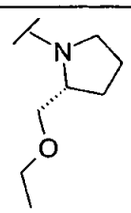
No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ(ppm) or HPLC retention time
2-21	6,7-F_2		CF_3	614.5 $[M+1]^+$	0.93 (t, 3H), 1.42-1.61 (m, 4H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 3.28 (q, 2H), 3.75-3.84 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.57-7.65 (m, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.76 (s. 1H).
2-22	6,7-F_2		CF_3	644 $[M+1]^+$	2.11 min

Example 3: The following compounds are prepared from substituted quinolin-3-yl-methanol and N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amine following the procedure of example 1.

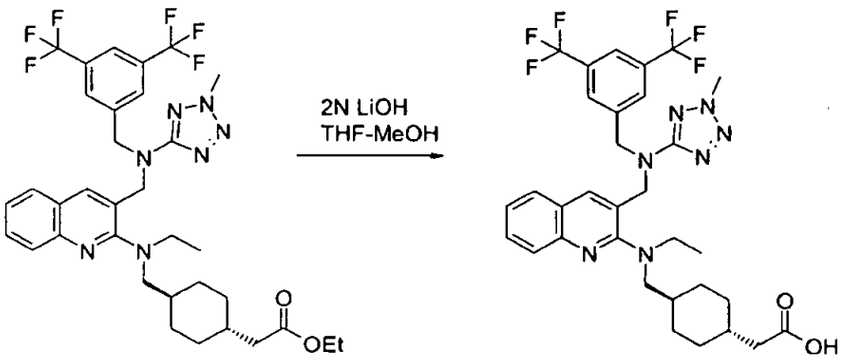


No.	Rn	Rx	R_7	MS or Rf value	^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ(ppm) or HPLC retention time

3-1	7-F		CF_3	Rf=0.19 (Hexane/ AcOEt=9 /1)	0.44-0.48 (m, 2H), 0.70-0.77 (m, 2H), 0.80-0.89 (m, 2H), 1.05-1.20 (m, 3H), 1.51-1.73 (m, 5H), 1.77-1.81 (m, 1H), 2.86-2.90 (m, 1H), 3.35 (d, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.71 (s. 1H).
3-2	7-F	 racemate	CF_3	636 $[M+1]^+$	0.97-1.25 (m, 5H), 1.50-1.76 (m, 8H), 1.85-1.90 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.57 (d, 2H), 4.64-4.70 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 7.00 (ddd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.72 (s, 1H).
3-3	6,7-F_2	 2-(*R*)	CF_3	654 $[M+1]^+$	0.93-2.05 (m, 15H), 3.27-3.31 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.59 (dd, 2H), 4.56-4.69 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.99 (d, 1H), 6.67-6.72 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.81 (s. 1H).
3-4	6,7-F_2	 2-(*R*)	CF_3	642 $[M+1]^+$	0.73 (t, 3H), 0.81-0.94 (m, 1H), 1.05 (t, 3H), 1.18-1.50 (m, 4H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.88-2.04 (m, 2H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.58 (dd, 2H), 4.74 (d, 1H), 4.82-4.86 (m, 1H), 5.01 (d, 1H), 6.67-6.72 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.79 (s. 1H).

3-5	7-F	 2-(*R*)	CF_3	Rf=0.33 (Hexane/ AcOEt=5 /1)	1.11 (t, 3H), 1.76-1.96 (m, 3H), 2.17-2.22 (m, 1H), 3.34 (dd, 2H), 3.44-3.51 (m, 2H), 3.64 (dd, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.57 (dd, 1H), 4.60-4.80 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.71 (s. 1H).

Example 4: Synthesis of *trans*-[4-({N-[3-({N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)quinolin-2-yl]-N-ethylamino}methyl)cyclohexyl]acetic acid



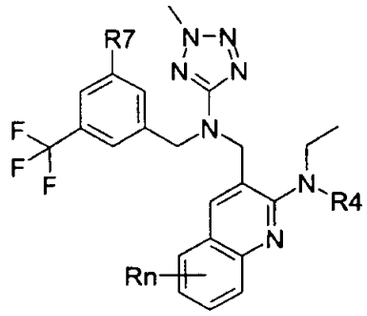
To a mixture of ethyl *trans*-[4-({N-[3-({N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)quinolin-2-yl]-N-ethylamino}methyl)cyclohexyl]acetate (39 mg, 0.056 mmol) in THF-methanol (2:1, 0.9 mL) is added 2N LiOH (0.1 mL) and the mixture is stirred at 40 °C for 3 hours. The mixture is diluted with 1N HCl and ethyl acetate, and the organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give *trans*-[4-({N-[3-({N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)quinolin-2-yl]-N-ethylamino}methyl)cyclohexyl]acetic acid.

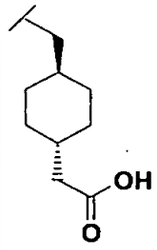
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.80-0.93 (m, 4H), 1.05-1.80 (m, 9H), 2.16 (2H, d), 3.00-3.55 (br, 4H), 4.21 (s, 3H), 4.72 (brs, 2H), 4.79 (brs, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.73-8.10 (br, 4H).

ESI-MS m/z: 664 $[M+1]^+$

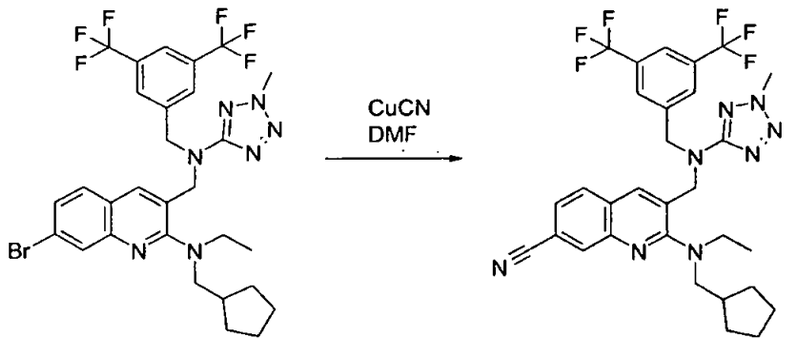
Example 5: The following compounds are prepared from ethyl *trans*-[4-({N-[3-({N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)substitutedquinolin-2-yl]-N-ethylamino}methyl)cyclohexyl]acetate following the procedure of example 4.

62



No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ(ppm)
5-1	6,7-F_2		CF_3	700 $[M+1]^+$	0.84-0.92 (m, 4H), 1.08 (t, 3H), 1.45-2.04 (m, 6H), 2.17 (d, 2H), 3.15-3.21 (m, 4H), 4.22 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.62 (s, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.72 (s, 1H).

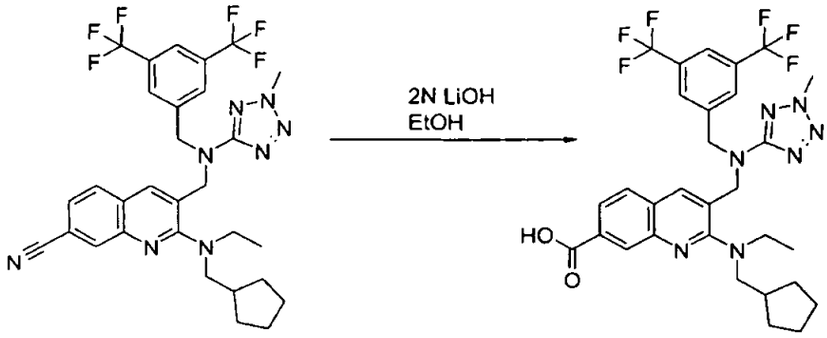
Example 6: Synthesis of 3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-2-[N'-(cyclopentylmethyl)-N'-ethylamino]quinoline-7-carbonitrile



A suspension of N-[(3-{N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-7-bromoquinolin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine (140 mg, 0.21 mmol) and CuCN (110 mg, 1.23 mmol) in DMF is stirred at 165°C for 16 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature and then diluted with ammonia water and ethyl acetate. The organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product is purified by silica gel column chromatography to give 3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-2-[N'-(cyclopentylmethyl)-N'-ethylamino]quinoline-7-carbonitrile.

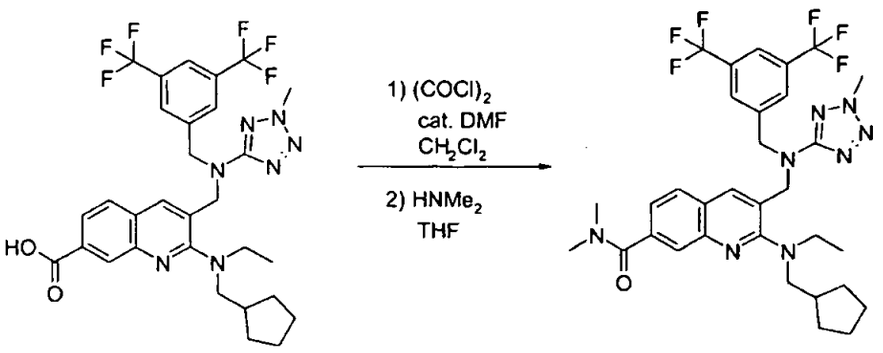
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.03-1.12 (m, 2H), 1.10 (t, 3H), 1.41-1.60 (m, 6H), 2.11-2.20 (m, 1H), 3.23 (q, 2H), 3.26 (d, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.18 (s, 1H).
ESI-MS m/z: 617 $[M+1]^+$

Example 7: Synthesis of 3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-2-[N'-(cyclopentylmethyl)-N'-ethylamino]quinoline-7-carboxylic acid.



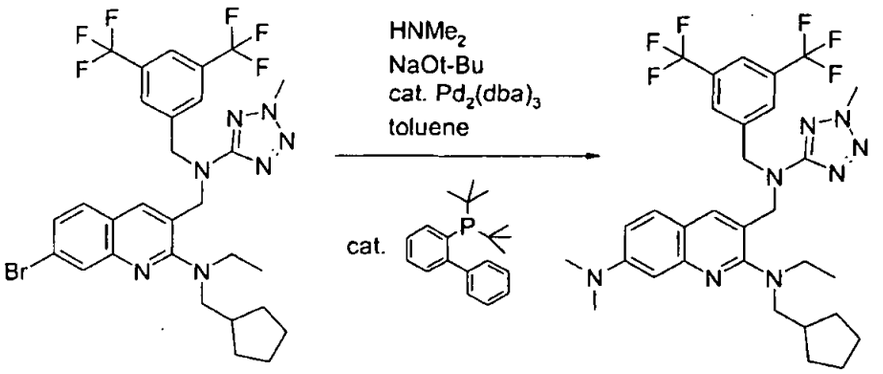
A suspension of 3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-2-[N'-(cyclopentylmethyl)-N'-ethylamino]quinoline-7-carbonitrile (40 mg, 0.06 mmol) and 2N LiOH aq. (2.0 mL) in EtOH (2 mL) is stirred and refluxed for 2 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature and then diluted with 1N HCl and ethyl acetate. The organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give 3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-2-[N'-(cyclopentylmethyl)-N'-ethylamino]quinoline-7-carboxylic acid.
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.03-1.15 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 1.41-1.60 (m, 6H), 2.12-2.22 (m, 1H), 3.22-3.30 (m, 4H), 4.23 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.66 (s, 1H).
ESI-MS m/z: 636 $[M+1]^+$

Example 8: Synthesis of 3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-2-[N'-(cyclopentylmethyl)-N'-ethylamino]quinoline-7-carboxylic acid dimethylamide



A mixture of 3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-2-[N'-(cyclopentylmethyl)-N'-ethylamino]quinoline-7-carboxilic acid (30 mg, 0.047 mmol), oxalyl chloride (10 ul), and catalytic amount of DMF in CH_2Cl_2 (2 mL) is stirred at room temperature for 3 hours and concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved with THF and treated with 2M dimethylamine in THF, and the resulting THF mixture is stirred at room temperature for 3 hours. The mixture is quenched by 1N HCl and extracted with EtOAc. The organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product is purified by silica gel column chromatography to give 3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-2-[N'-(cyclopentylmethyl)-N'-ethylamino]quinoline-7-carboxylic acid dimethylamide.
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.02-1.11 (m, 2H), 1.09 (t, 3H), 1.65-1.38 (m, 6H), 2.08-2.18 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.00-3.26 (m, 4H), 4.23 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.89 (s,1H).
ESI-MS m/z: 663.7 $[M+1]^+$

Example 9: Synthesis of N-[3-({N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-7-N",N"-dimethylaminoquinolin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine.

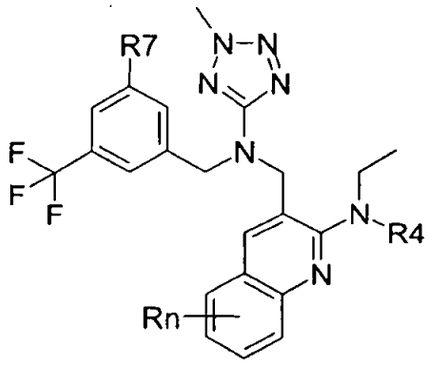


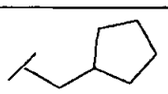
A suspension of N-[(3-{N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-7-bromoquinolin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine (110 mg, 0.16 mmol), dimethylamine (2M in THF, 0.18 mL, 0.36 mmol), NaO*t*-Bu (25 mg, 0.26 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8 mg, 0.0087 mmol), and 2-(di-*t*-butylphosphino)biphenyl (5 mg, 0.017 mmol) in toluene (1 mL) is stirred at 100°C for 4 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature and diluted with water and ethyl acetate. The organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product is purified by silica gel column chromatography to give N-[3-({N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-7-N",N"-dimethylaminoquinolin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 1.02-1.11 (m, 2H), 1.04 (t, 3H), 1.37-1.63 (m, 6H), 2.11-2.20 (m, 1H), 3.07 (s, 6H), 3.15 (d, 2H), 3.86 (d, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.72 (s, 1H).

ESI-MS m/z: 635.7 $[M+1]^+$

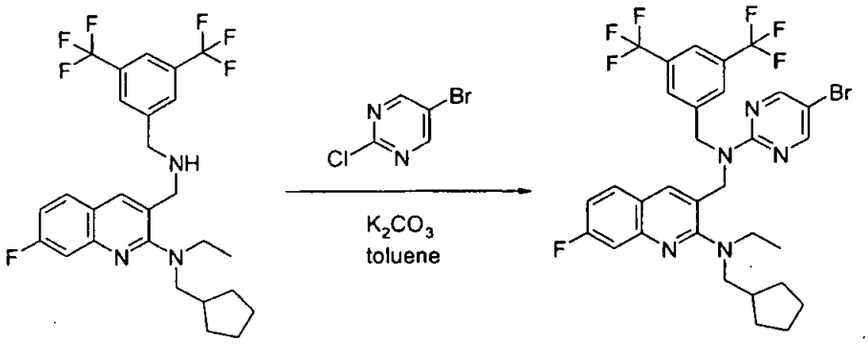
Example 10: The following compounds are prepared from N-[(3-{N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-7-bromoquinolin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine following the procedure of example 9.



No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ(ppm)
10-1	7-morpholine		CF_3	677 $[M+1]^+$	1.03-1.11 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 1.37-1.59 (m, 6H), 2.09-2.18 (m, 1H), 3.16 (q, 2H), 3.20 (d, 2H), 3.29-3.32 (m, 4H), 3.89-3.91 (m, 4H), 4.22 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.07 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H),

No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ(ppm)
					7.25-7.29 (m, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.71 (s, 1H).

Example 11: Synthesis of N-[3-({N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(5-bromopyrimidin-2-yl)amino}methyl)-7-fluoroquinolin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine.

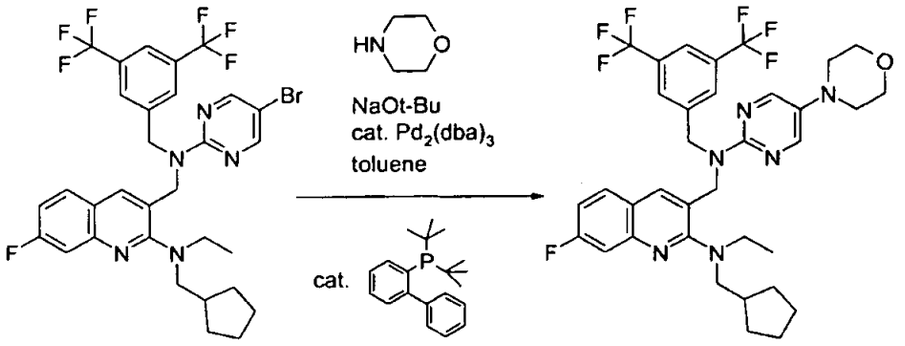


A suspension of N-(3-{N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamino]methyl}-7-fluoroquinolin-2-yl)-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine (610 mg, 1.2 mmol), 5-bromo-2-chloropyrimidine (449 mg, 2.3 mmol), and K_2CO_3 (321 mg, 2.3 mmol) in toluene is stirred and refluxed for 5 days. The reaction mixture is cooled to room temperature and then diluted with water and CH_2Cl_2. The organic layer is filtered through phase separator and concentrated. The crude product is purified by silica gel column chromatography to give N-[3-({N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(5-bromopyrimidin-2-yl)amino}methyl)-7-fluoroquinolin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine.

Rf value = 0.69 (Hexane/AcOAt = 9/1)

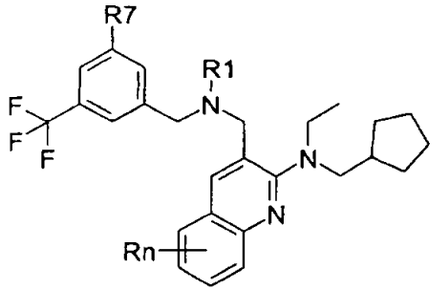
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.04-1.12 (m, 2H), 1.10 (t, 3H), 1.41-1.61 (m, 6H), 2.13-2.20 (m, 1H), 3.21 (dd, 2H), 3.25 (d, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.08 (ddd, 1H), 7.48 (ddd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.42 (s. 2H).

Example 12: Synthesis of N-[3-({N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(5-morpholin-4-yl-pyrimidin-2-yl)amino}methyl)-7-fluoroquinolin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine.

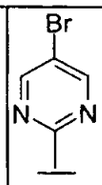
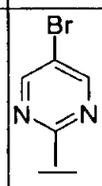
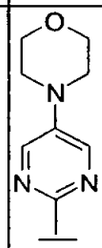
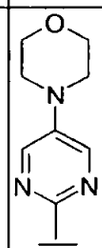


A suspension of N-[3-({N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(5-bromopyrimidin-2-yl)amino}methyl)-7-fluoroquinolin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine (420 mg, 0.61 mmol), morpholine (80 µL, 0.93 mmol), NaO*t*-Bu (94 mg, 0.98 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28 mg, 0.031 mmol), and 2-(di-*t*-butylphosphino)biphenyl (18 mg, 0.060 mmol) in toluene (4 mL) is stirred at 100°C for 2.5 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature and then diluted with water and ethyl acetate. The organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product is purified by silica gel column chromatography to give N-[3-({N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(5-morpholin-4-yl-pyrimidin-2-yl)amino}methyl)-7-fluoroquinolin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine.
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.87-1.11 (m, 2H), 1.09 (t, 3H), 1.38-1.62 (m, 6H), 2.13-2.20 (m, 1H), 3.07-3.09 (m, 4H), 3.18-3.27 (m, 4H), 3.87-3.90 (m, 4H), 4.81 (s 2H), 4.93 (s, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.18 (s. 2H).
ESI-MS m/z: 691 $[M+1]^+$

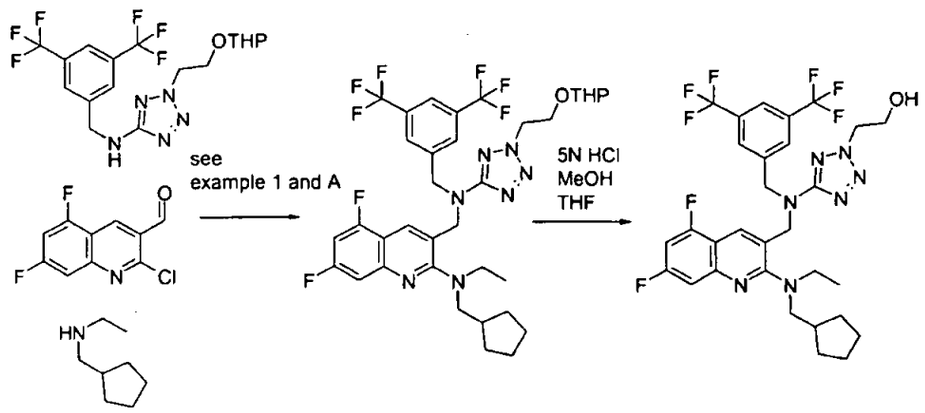
Example 13: The following compounds are prepared from N-(3-{N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamino]methyl}-substitutedquinolin-2-yl)-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine following the procedure of example 11 and 12.



No.	Rn	R1	R_7	MS or Rf value	^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ(ppm)

13-1	6,7-F_2		CF_3	Rf=0.79 (Hexane/AcOEt=9/1)	1.04-1.15 (m, 2H), 1.09 (t, 3H), 1.39-1.63 (m, 6H), 2.10-2.20 (m, 1H), 3.18 (dd, 2H), 3.23 (d, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.42 (s. 2H).
13-2	5,7-F_2		CF_3	702, 704 $[M+1]^+$	1.03-1.13 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 1.41-1.63 (m, 6H), 2.14-2.22 (m, 1H), 3.23 (q, 2H), 3.27 (d, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.75-6.81 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.41 (s, 2H).
13-3	6,7-F_2		CF_3	709 $[M+1]^+$	1.05-1.11 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.37-1.62 (m, 6H), 2.10-2.17 (m, 1H), 3.07-3.09 (m, 4H), 3.19 (dd, 2H), 3.23 (d, 2H), 3.87-3.90 (m, 4H), 4.81 (s 2H), 4.93 (s, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.18 (s. 2H)
13-4	5,7-F_2		CF_3	709 $[M+1]^+$	1.05-1.12 (m, 2H), 1.10 (t, 3H), 1.40-1.62 (m, 6H), 2.17-2.22 (m, 1H), 2.17 (sep, 4H), 3.24 (q, 2H), 3.27 (d, 2H), 3.87-3.90 (m, 4H), 4.82 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.76 (ddd, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.18 (s, 2H).

Example 14: Synthesis of N-[3-({N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-[2-(2-hydroxyethyl)-*2H*-tetrazol-5-yl]amino}methyl)-5,7-difluoroquinolin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine



Step 1:

N-{3-[(N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-{2-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-*2H*-tetrazol-5-yl}amino)methyl]-5,7-difluoroquinolin-2-yl}-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine is prepared from 2-chloro-5,7-difluoroquinoline-3-carbaldehyde, N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamine, and N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-{2-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-*2H*-tetrazol-5-yl}amine following the procedure of example 1 and A.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.03-1.12 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 1.41-1.79 (m, 12H), 2.12-2.22 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 4H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.97 (ddd, 1H), 4.20 (ddd, 1H), 4.58-4.61 (m, 1H), 4.63-4.69 (m, 4H), 4.80 (s, 2H), 6.75-6.80 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.93 (d, 1H).

ESI-MS m/z: 742 $[M+1]^+$

Step 2:

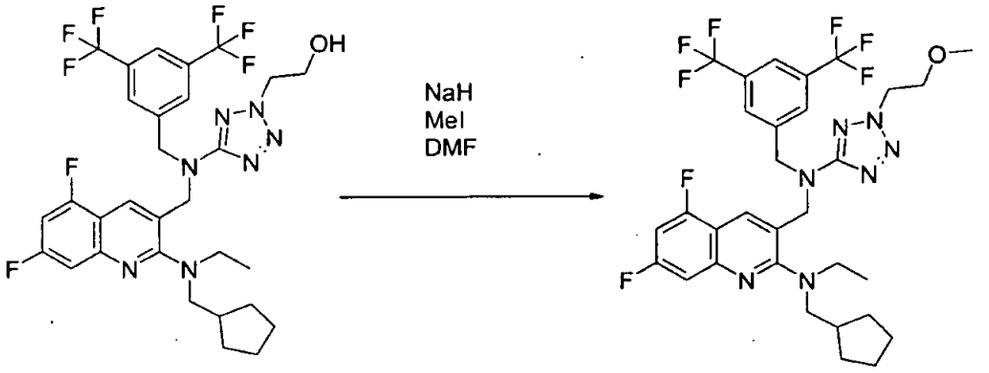
Aqueous 5 N HCl (0.2 mL) solution is added dropwise to a solution of N-{3-[(N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-{2-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-*2H*-tetrazol-5-yl}amino)methyl]-5,7-difluoroquinolin-2-yl}-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine (0.25 g, 0.34 mmol) in MeOH/THF (1/4, 2.5 mL) and the mixture is stirred at room temperature for 12 hours. The reaction mixture is quenched by addition of $NaHCO_3$ aqueous solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give N-[3-({N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-[2-(2-hydroxyethyl)-*2H*-tetrazol-5-yl]amino}methyl)-5,7-difluoroquinolin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.03-1.12 (m, 2H), 1.10 (t, 3H), 1.41-1.62 (m, 6H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.29 (t, 1H), 3.21-3.26 (m, 4H), 4.14-4.16 (m, 2H), 4.62-4.65 (m, 2H), 4.67 (s,

2H), 4.81 (s, 2H), 6.76-6.81 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.95 (d, 1H).

ESI-MS m/z: 658 $[M+1]^+$

Example 15: Synthesis of N-[3-({N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-[2-(2-methoxyethyl)-*2H*-tetrazol-5-yl]amino}methyl)-5,7-difluoroquinolin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine

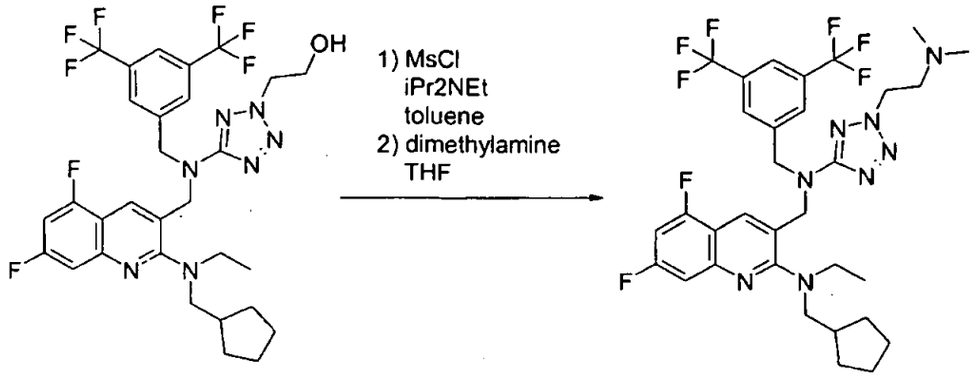


NaH (60% in oil, 5 mg, 0.13 mmol) is added to a solution of N-[3-({N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-[2-(2-hydroxyethyl)-*2H*-tetrazol-5-yl]amino}methyl)-5,7-difluoroquinolin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine (70 mg, 0.11 mmol) in DMF (0.5 mL) and stirred at 0 °C for 30 min. MeI (10 μL, 0.16 mmol) is added to the mixture and the resulting mixture is stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture is quenched by addition of sat. NH_4Cl aq. and extracted with CH_2Cl_2. The organic layer is filtered through phase separator and concentrated. The crude product is purified by silica gel column chromatography to give N-[3-({N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-[2-(2-methoxyethyl)-*2H*-tetrazol-5-yl]amino}methyl)-5,7-difluoroquinolin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine.

Rf value = 0.63 (Hexane/AcOEt=4/1)

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.04-1.11 (m, 2H), 1.09 (t, 3H), 1.40-1.63 (m, 6H), 2.12-2.20 (m, 1H), 3.24 (t, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.63-4.66 (m, 4H), 4.80 (s, 2H), 6.75-6.80 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.95 (s. 1H).

Example 16: Synthesis of N-{3-[(N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-{2-[2-(N",N"-dimethylamino)ethyl]-*2H*-tetrazol-5-yl}amino)methyl]-5,7-difluoroquinolin-2-yl}-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine.

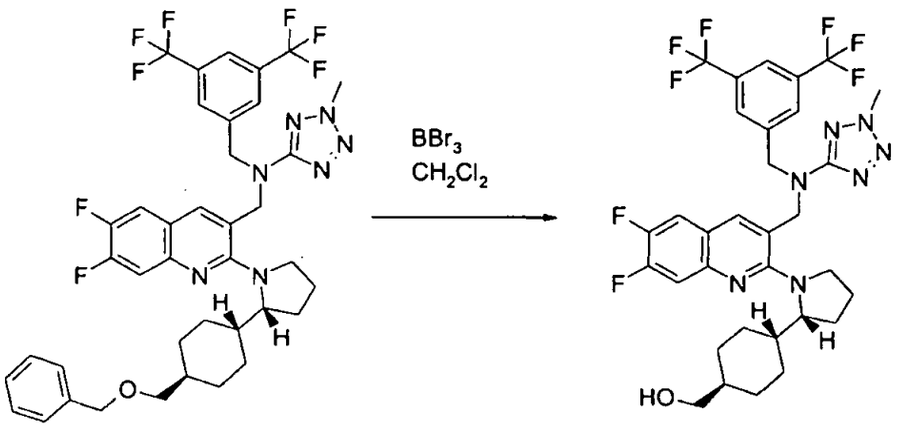


MsCl (20 mg, 0.17 mmol) is treated with a mixture of N-[3-({N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-[2-(2-hydroxyethyl)-*2H*-tetrazol-5-yl]amino}methyl)-5,7-difluoroquinolin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine (70 mg, 0.11 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (25 mg, 0.19 mmol) in toluene (2 mL) and stirred at room temperature for 14 hours. The mixture is quenched by 1N HCl aq and extracted with EtOAc. The organic layer is washed with sat. $NaHCO_3$ aq and brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give the crude mesylate. The resulting mesylate is dissolved with 2M dimethylamine in THF (1.0 mL) and the mixture is stirred at 70°C for 2 days. The reaction mixture is cooled to room temperature, diluted with water and CH_2Cl_2. The organic layer is filtered through phase separator and concentrated. The crude product is purified by silica gel column chromatography to give N-{3-[(N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-{2-[2-(N",N"-dimethylamino)ethyl]-*2H*-tetrazol-5-yl}amino)methyl]-5,7-difluoroquinolin-2-yl}-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine.

Rf value = 0.22 (Hexane/AcOEt=3/1)

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.02-1.13 (m, 2H), 1.10 (t, 3H), 1.39-1.65 (m, 6H), 2.12-2.20 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.88-2.98 (m, 2H), 3.21-3.26 (m, 4H), 4.57-4.60 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.75-7.00 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.95 (s. 1H).

Example 17: Synthesis of *trans*-(4-{(*R*)-1-[3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexyl)methanol.

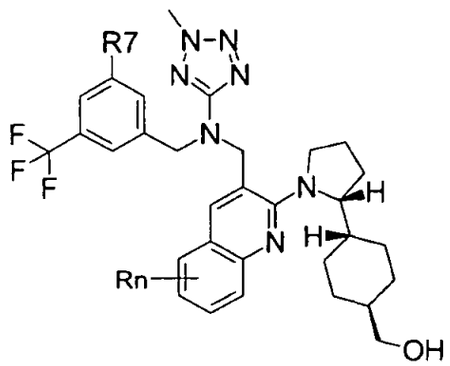


To a stirred solution of *trans*-N-(2-{(*R*)-2-[4-(2-benzyloxymethyl)cyclohexyl]pyrrolidin-1-yl}-6,7-difluoroquinolin-3-ylmethyl)-N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl](2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amine (7.47 g, 9.7 mmol) in CH_2Cl_2 (80 mL) is added dropwise BBr_3 (1.0 M CH_2Cl_2 solution, 11.6 mL, 11.6 mmol) at 0°C, and stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture is quenched by addition of sat. $NaHCO_3$ aq. at 0°C and extracted with ethyl acetate, and the organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product is purified by silica gel column chromatography to give *trans*-2-(4-{(*R*)-1-[3-({[N-3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexyl)methanol.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.73-0.95 (m, 2H), 1.00-1.13 (m, 2H), 1.21 (t, 1H), 1.34-1.44 (m, 1H), 1.57-1.61 (m, 1H), 1.64-1.79 (m, 6H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.98-2.02 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 3.48-3.57 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.56 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.62-4.70 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.99 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.73 (s. 1H).

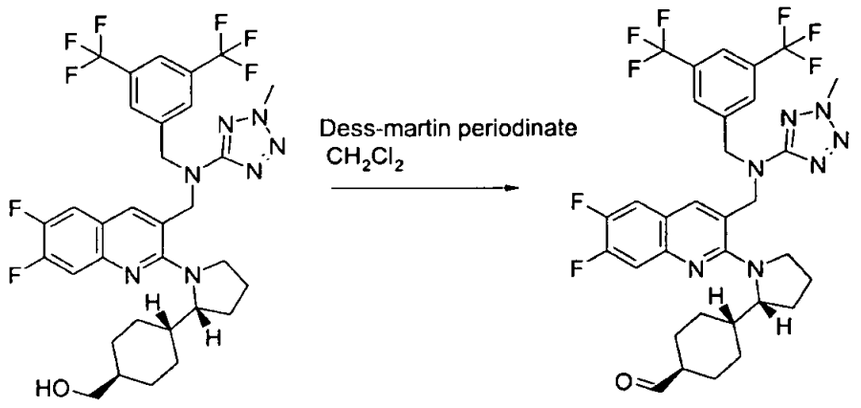
ESI-MS m/z: 684 $[M+1]^+$

Example 18: The following compounds are prepared from *trans*-N-(2-{(*R*)-2-[4-(2-benzyloxymethyl)cyclohexyl]pyrrolidin-1-yl}-substituted-quinolin-3-ylmethyl)-N-[substituted-benzyl](2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amine following the procedure of example 17.



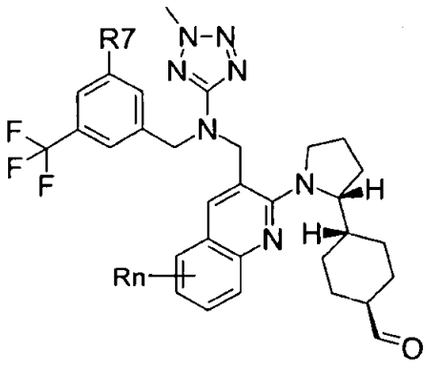
No.	Rn	R_7	MS	^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ(ppm)
18-1	7-F	CF_3	666 $[M+1]^+$	0.74-0.96 (m, 2H), 1.01-1.14 (m, 2H), 1.21 (t, 1H), 1.34-1.44 (m, 1H), 1.54-1.61 (m, 1H), 1.66-1.79 (m, 6H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 3.51-3.59 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.58 (d, 1H), 4.59 (d,1H), 4.67-4.73 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 7.00 (1H, ddd), 7.37 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.62-7.65 (m, 3H), 7.72 (s. 1H).
18-2	7-F	Cl	632 $[M+1]^+$	0.75-0.96 (m, 2H), 1.01-1.13 (m, 2H), 1.21 (t, 1H), 1.34-1.45 (m, 1H), 1.51-1.61 (m, 1H), 1.66-1.80 (m, 6H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 3.22-3.27 (m, 1H), 3.40 (t, 2H), 3.51-3.59 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.46 (d, 1H), 4.55 (d,1H), 4.66-4.73 (m, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.00 (1H, ddd), 7.31 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.37 (dd, 1H), 7.44 (1H, s), 7.47 (dd, 1H), 7.62 (s. 1H).
18-3	6,7-F_2	Cl	651 $[M+1]^+$	0.77-0.98 (m, 2H), 1.11-1.14 (m, 2H), 1.19 (dd, 1H), 1.29-1.44 (m, 1H), 1.55-1.63 (m, 1H), 1.66-1.80 (m, 6H), 1.84-1.93 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H), 3.21 (dd, 1H), 3.40 (dd, 2H), 3.49-3.57 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.47 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H).

Example 19: Synthesis of *trans*-4-{(*R*)-1-[3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexanecarbaldehyde.



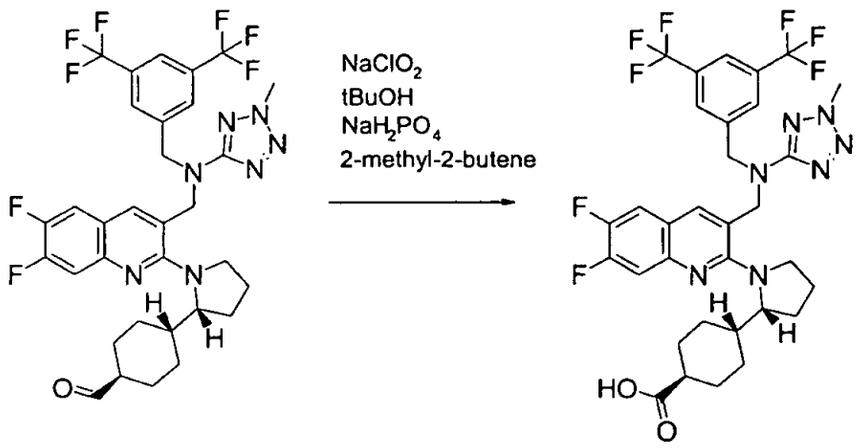
Dess-Martin periodinate (4.07 g, 9.6 mmol) is added to a suspension of of *trans*-(4-{(*R*)-1-[3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexyl)methanol (6.25 g, 9.1 mmol) in CH_2Cl_2 (75 mL) at 0°C, and the resulting mixture is stirred at room temperature for 20 min. The reaction mixture is quenched by addition of sat. $NaHCO_3$ aq. and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product is purified by silica gel column chromatography to give *trans*-4-{(*R*)-1-[3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexanecarbardehyde.
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.04-1.28 (m, 4H), 1.65-2.15 (m, 10H), 3.19-3.25 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.56 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.66-4.73 (m, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 9.55 (d. 1H).
ESI-MS m/z: 682 $[M+1]^+$

Example 20: The following compounds are prepared from *trans*-(4-{(*R*)-1-[3-({N-[substituted-benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-substituted-quinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexyl)methanol following the procedure of example 19.



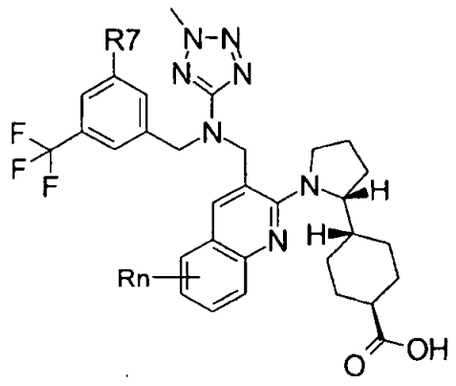
No.	Rn	R_7	MS	^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ(ppm)
20-1	7-F	CF_3	664 $[M+1]^+$	1.04-1.25 (m, 4H), 1.65-2.16 (m, 10H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.59 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.71-4.77 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 7.02 (ddd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 9.55 (d. 1H).
20-2	7-F	Cl	630 $[M+1]^+$	1.04-1.25 (m, 4H), 1.65-2.16 (m, 10H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.48 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.71-4.77 (m, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 7.02 (ddd, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 9.56 (d. 1H).
20-3	6,7-F_2	Cl	649 $[M+1]^+$	1.04-1.29 (m, 4H), 1.67-2.17 (m, 10H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.49 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.69 (dd, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 9.56 (d, 1H).

Example 21: Synthesis of *trans*-4-{(*R*)-1-[3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexanecarboxylic acid.



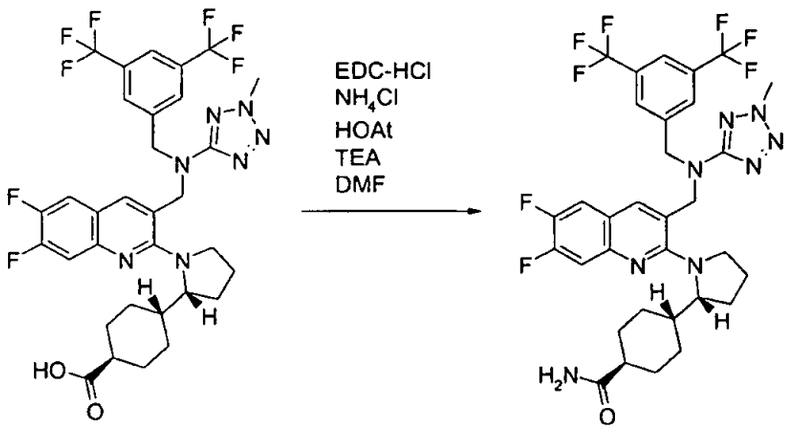
A mixture of $NaClO_2$ (2.20 g, 24 mmol) and NaH_2PO_4 (2.19 g 18 mmol) in water (40 mL) is added dropwise to a solution of of *trans*-4-{(*R*)-1-[3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexanecarbardehyde (4.15 g, 6.1 mmol) in 2-methyl-2-butene (6.4 mL)/*t*-BuOH (40 mL) at 0°C, and the resulting mixture is stirred at room temperature for 1.5 hours. The reaction mixture is quenched by addition of sat. NH_4Cl aq. at 0°C and extracted with ethyl acetate. The organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered concentrated. The crude product is purified by silica gel column chromatography to give *trans*-4-{(*R*)-1-[3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexanecarboxylic acid.
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.01-1.14 (m, 2H), 1.22-1.43 (m, 2H), 1.55-1.80 (m, 5H), 1.85-2.05 (m, 4H), 2.21 (tt, 1H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.49-3.56 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.57 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.64-4.70 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.74 (s. 1H).
ESI-MS m/z: 698 $[M+1]^+$

Example 22: The following compounds are prepared from *trans*-(4-{(*R*)-1-[3-({N-substituted-benzyl]-N-(2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-substituted-quinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexyl)methanol following the procedure of example 21.



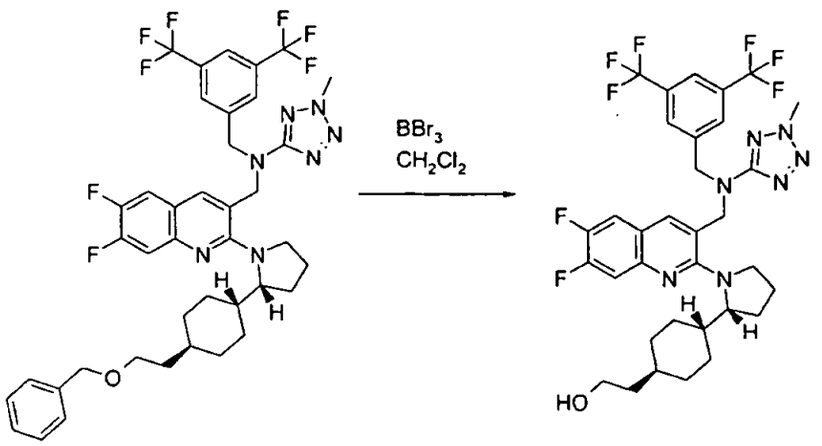
No.	Rn	R_7	MS	^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ(ppm)
22-1	7-F	CF_3	680 $[M+1]^+$	1.04-1.15 (m, 2H), 1.20-1.45 (m, 2H), 1.55-1.80 (m, 5H), 1.85-2.05 (m, 4H), 2.21 (tt, 1H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.60 (d, 2H), 4.68-4.76 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 7.02 (ddd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.73 (s. 1H).
22-2	7-F	Cl	646 $[M+1]^+$	1.02-1.14 (m, 2H), 1.23-1.45 (m, 2H), 1.55-1.80 (m, 5H), 1.85-2.05 (m, 4H), 2.22 (tt, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.49 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.69-4.75 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 7.01 (ddd, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H)
22-3	6,7-F_2	Cl	665 $[M+1]^+$	1.03-1.15 (m, 2H), 1.25-1.44 (m, 2H), 1.60-1.82 (m, 5H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.96-2.07 (m, 3H), 2.17-2.27 (m, 1H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.51 (dd, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.64-4.75 (m, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.57 (s, 1H).

Example 23: Synthesis of *trans*-4-{(*R*)-1-[3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexanecarboxylic acid amide.



A mixture of *trans*-(4-{(*R*)-1-[3-({N-[substituted-benzyl]-N-(2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-substituted-quinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexyl)acetic acid (135 mg, 0.19 mmol), NH_4Cl (21 mg, 0.38 mmol), N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC·HCl, 56 mg, 0.29 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt, 26 mg, 0.19 mmol) and triethylamine (0.054 mL, 0.38 mmol) in DMF (1 mL) is stirred at room temperatire for 3h. After adding H_2O, the reaction mixture is extracted with EtOAc. The organic layer is washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by silica-gel column chromatography to give *trans*-4-{(*R*)-1-[3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexanecarboxylic acid amide as a colorless syrup.
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.03-1.16 (m, 2H), 1.24-1.35 (m, 2H), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.63-1.81 (m, 5H), 1.87-1.97 (m, 3H), 1.99-2.11 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.58 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.74 (s, 1H).
ESI-MS m/z: 697 $[M+1]^+$

Example 24: Synthesis of *trans*-2-(4-{(R)-1-[3-({[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl](2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexyl)ethanol.

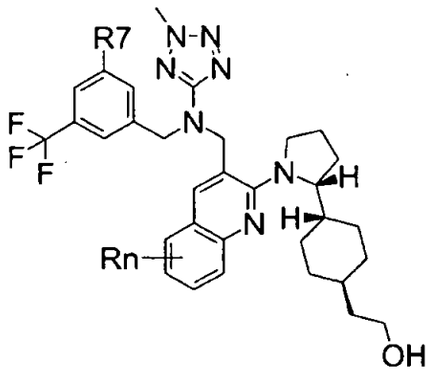


To a stirred solution of *trans*-N-[2-((*R*)-2-{4-[2-(benzyloxy)ethyl]cyclohexyl}pyrrolidin-1-yl)-6,7-difluoroquinolin-3-ylmethyl]-N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl](2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amine (11.0 g, 14.0 mmol) in CH_2Cl_2 (120 mL) is added dropwise BBr_3 (1.0 M CH_2Cl_2 solution, 18.0 mL, 18.0 mmol) at 0 °C and stirred at room temperature for 10 min. The reaction mixture is quenched by addition of sat. $NaHCO_3$ aq. extracted with ethyl acetate, and the organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product is purified by silica gel column chromatography to give *trans*-2-(4-{(*R*)-1-[3-({[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl](2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexyl)ethanol.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 0.72-0.93 (m, 2H), 1.01-1.18 (m, 3H), 1.26-1.36 (m, 1H), 1.39-1.44 (m, 2H), 1.47-1.55(m, 1H), 1.63-1.77 (m, 6H), 1.83-1.90 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.24 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.61-4.67 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.99 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.73 (s. 1H).

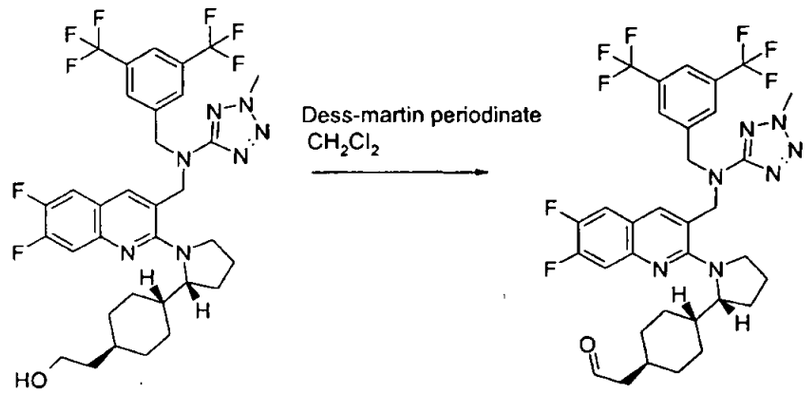
ESI-MS m/z: 698 $[M+1]^+$

Example 25: The following compounds are prepared from *trans*-N-(2-{(*R*)-2-[4-(2-benzyloxyethyl)cyclohexyl]pyrrolidin-1-yl}-substituted-quinolin-3-ylmethyl)-N-[substituted-benzyl](2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amine following the procedure of example 24.



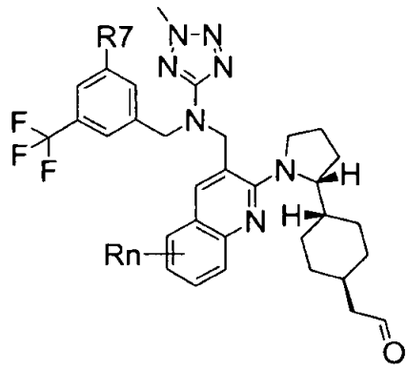
No.	Rn	R_7	MS	^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ(ppm)
25-1	7-F	CF_3	680 $[M+1]^+$	0.72-0.93 (m, 2H), 1.00-1.13 (m, 3H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.39-1.44 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 1H), 1.64-1.76 (m, 6H), 1.84-1.90 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.56 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.66-4.71 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 7.00 (ddd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.52-7.64 (m, 3H), 7.72 (s. 1H).
25-2	7-F	Cl	646 $[M+1]^+$	0.73-0.95 (m, 2H), 1.00-1.14 (m, 3H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.39-1.45 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 1H), 1.64-1.76 (m, 6H), 1.84-1.90 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.63-3.68 (dt, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.45 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.65-4.73 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.00 (ddd, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.62 (s. 1H).
25-3	6,7-F_2	Cl	663 $[M+1]^+$	0.77-0.88 (m, 2H), 1.01-1.10 (m, 2H), 1.11-1.14 (m, 1H), 1.25-1.36 (m, 1H),1.39-1.44 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 6H), 1.83-1.87 (m, 1H), 1.97-2.03 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.46-3.55 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.45 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.59-4.63 (m, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.56 (s, 1H).

Example 26: Synthesis of *trans*-(4-{(*R*)-1-[3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexyl)acetoardehyde.



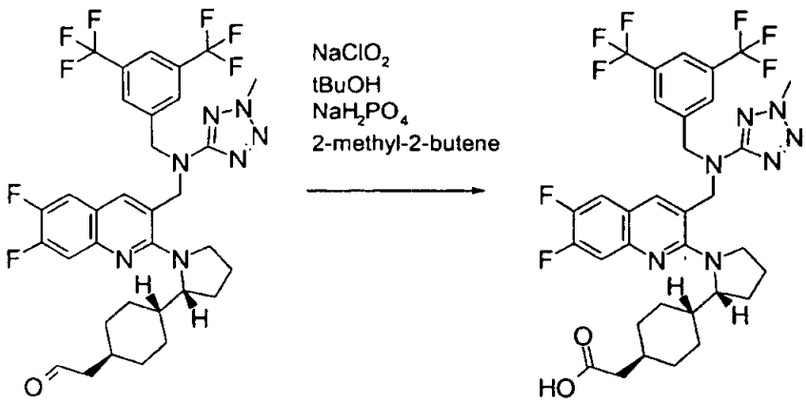
Dess-Martin periodinate (6.40 g, 15 mmol) is added to a suspension of *trans*-2-(4-{(*R*)-1-[3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexyl)ethanol (8.80 g, 12.6 mmol) in CH_2Cl_2 (160 mL) at 0°C, and the resulting mixture is stirred at room temperature for 40 min. The reaction mixture is quenched by addition of sat. $NaHCO_3$ aq. and extracted with CH_2Cl_2 twice. The combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product is purified by silica gel column chromatography to give *trans*-(4-{(*R*)-1-[3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexyl)acetoardehyde
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.80-1.01 (m, 2H), 1.04-1.16 (m, 2H), 1.55-1.83 (m, 8H), 1.85-1.93 (m, 1H), 1.98-2.04 (m, 1H), 2.24 (dd, 2H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.48-3.56 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.54 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.63-4.69 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 9.72 (t, 1H).
ESI-MS m/z: 696 $[M+1]^+$

Example 27: The following compounds are prepared from *trans*-(4-{(*R*)-1-[3-({N-[substituted-benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-substituted-quinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexyl)ethanol following the procedure of example 26.



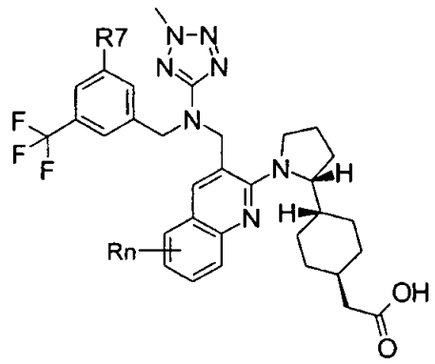
No.	Rn	R_7	MS	^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ(ppm)
27-1	7-F	CF_3	678 $[M+1]^+$	0.80-1.01 (m, 2H), 1.04-1.16 (m, 2H), 1.55-1.83 (m, 8H), 1.85-1.93 (m, 1H), 1.98-2.04 (m, 1H), 2.24 (dd, 2H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.54-4.60 (m, 2H), 4.66-4.73 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 7.01 (ddd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.60-7.64 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 9.72 (t, 1H).
27-2	7-F	Cl	644 $[M+1]^+$	0.81-1.04 (m, 2H), 1.05-1.16 (m, 2H), 1.55-1.82 (m, 8H), 1.84-1.93 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.25 (dd, 2H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.45 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.67-4.72 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.01 (ddd, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 9.73 (t, 1H).
27-3	6,7-F_2	Cl	661 $[M+1]^+$	0.85-0.92 (m, 2H), 1.03-1.12 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 8H), 1.85-1.90 (m, 1H), 1.97-2.02 (m, 1H), 2.22-2.25 (m, 2H), 3.17-3.21 (m, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.45 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.61-4.65 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H).

Example 28: Synthesis of *trans*-(4-{(*R*)-1-[3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexyl)acetic acid.



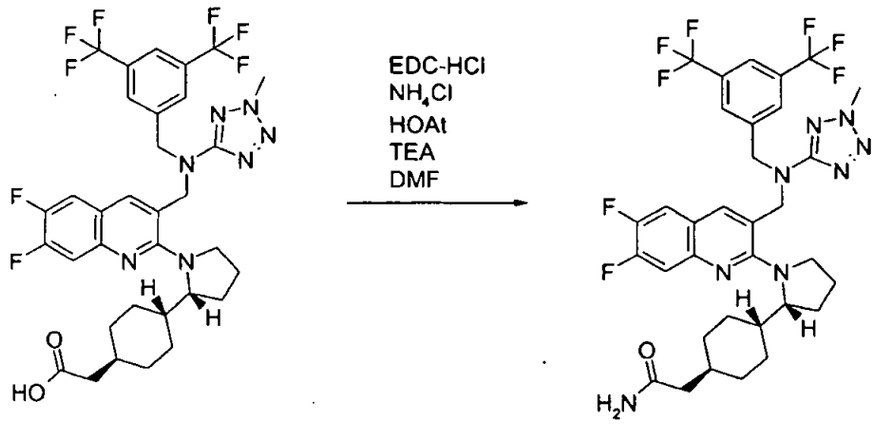
A mixture of $NaClO_2$ (4.60 g, 51 mmol) and NaH_2PO_4 (4.30 g, 36 mmol) in water (20 mL) is added dropwise to a solution of *trans*-(4-{(*R*)-1-[3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexyl)acetoardehyde (7.10 g, 10.2 mmol) in 2-methyl-2-butene (15 mL) / *t*-BuOH (115 mL) at room temperature, and the resulting mixture is stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture is quenched by addition of sat. NH_4Cl aq. at 0°C and extracted with ethyl acetate. The organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered concentrated. The crude product is purified by silica gel column chromatography to give *trans*-(4-{(*R*)-1-[3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexyl)acetic acid.
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.78-1.00 (m, 2H), 1.03-1.17 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 8H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.96-2.06 (m, 1H), 2.17 (d, 2H), 3.15-3.24 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.54 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.60-4.68 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.72 (s. 1H).
ESI-MS m/z: 712 $[M+1]^+$

Example 29: The following compounds are prepared from *trans*-(4-{(*R*)-1-[3-({N-[substituted-benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-substituted-quinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexyl)acetoardehyde following the procedure of example 28.



No.	Rn	R_7	MS	^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ(ppm)
29-1	7-F	CF_3	694 $[M+1]^+$	0.80-1.02 (m, 2H), 1.04-1.17 (m, 2H), 1.50-1.82 (m, 8H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.17 (d, 2H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.45 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.65-4.72 (m, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.00 (ddd, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.63 (s. 1H).
29-2	7-F	Cl	660 $[M+1]^+$	0.80-1.00 (m, 2H), 1.04-1.15 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 8H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 2.17 (d, 2H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.57 (d, 2H), 4.65-4.72 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 7.00 (ddd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.62 (s. 3H), 7.71 (s, 1H).
29-3	6,7-F_2	Cl	679 $[M+1]^+$	0.83-0.96 (m, 2H), 1.04-1.10 (m, 2H), 1.52-1.78 (m, 8H), 1.85-1.88 (m, 1H), 1.97-2.03 (m, 1H), 2.17 (d, 2H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.45 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.65-4.70 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H).

Example 30: Synthesis of give *trans*-(4-{(*R*)-1-[3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexyl)acetic acid amide.

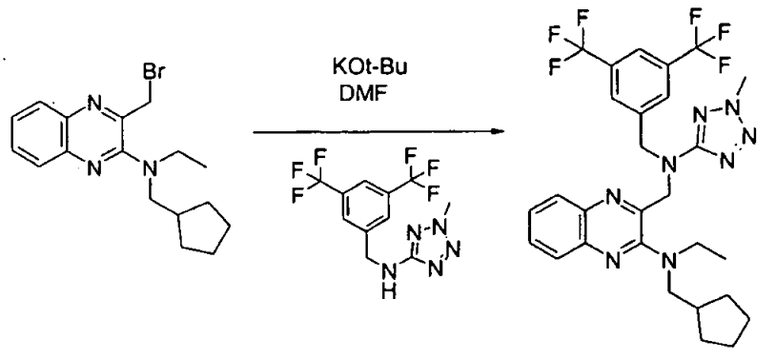


To a solution of *trans*-(4-{(*R*)-1-[3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexyl)acetic acid (85 mg, 0.12 mmol) in DMF (3 mL) is added NH_4Cl (10mg, 0.18 mmol), N-ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (EDC·HCl 41mg, 0.18 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazole (HOAt , 24mg, 0.18 mmol), and small amount of triethylamine. After stirring for 2 hours at room temperature, the reaction mixture is diluted with EtOAc, washed successively with water and brine, and dried over magnesium sulfate. Evaporation of the solvent and purification by silica gel colum using ethyl acetate-hexane affords *trans*-(4-{(*R*)-1-[3-({N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)-6,7-difluoroquinolin-2-yl]pyrrolidin-2-yl}cyclohexyl)acetic acid amide.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.79-0.98 (m, 2H), 1.05-1.14 (m, 2H), 1..47-1.81 (m, 8H), 1.87-1.93 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 3H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.55 (d, 2H), 4.57-4.68 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 5.30 (bs, 2H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.73 (s, 1H).

ESI-MS m/z: 710 $[M+1]^+$

Example 31: Synthesis of N-[(3-{N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)quinoxalin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine

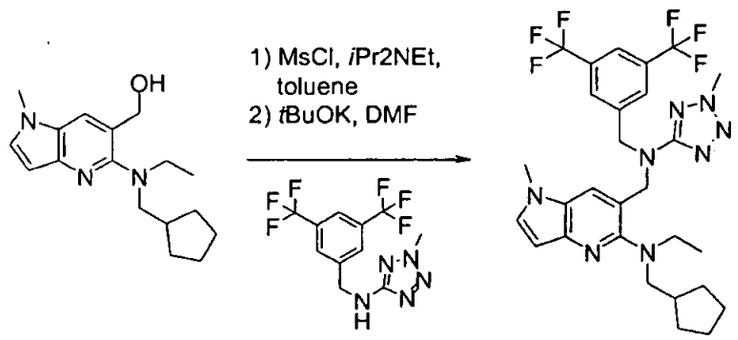


Potassium *tert*-butoxide (11 mg, 0.098 mmol) is added to a solution of N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amine (46 mg, 0.14 mmol) in DMF (1 mL) at 5 °C and the mixture is stirred at the same temperature for 20 min. To the mixture, a DMF (1 mL) solution of N-[3-(bromomethyl)quinoxalin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine (38 mg, 0.11 mmol) is added dropwise over 3 min and the mixture is further stirred for 30 min. After adding 1N HCl aq, the mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and concentrated. The resulting mixture is purified by silica gel column chromatography to give N-[(3-{N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl)quinoxalin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.03-1.10 (m, 2H), 1.14 (t, 3H), 1.37-1.68 (m, 6H), 2.11-2.21 (m, 1H), 3.31 (q, 2H), 3.31 (d, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.93 (s, 4H), 7.45 (ddd, 1H), 7.57 (ddd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.75-7.80 (m, 2H).

ESI-MS m/z: 593 $[M+1]^+$

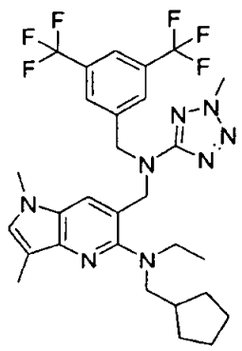
Example 32: Synthesis of N-(6-{N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl-N'-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amino]methyl}-1-methyl-1*H*-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-yl)-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine



To a solution of {5-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl}methanol (85 mg, 0.30 mmol) in toluene (1.5 mL) is added diisopropylethylamine (0.062

mL, 0.35 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.027 mL, 0.35 mmol) at room temperature. After stirring for 1 hour, H_2O is added. The mixture is extracted with EtOAc, washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. To a solution of N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amine (106 mg, 0.33 mmol) in DMF (1.5 mL) is added potassium *tert*-butoxide (54 mg, 0.44 mmol) at 0°C. After stirring for 30 min, a solution of the residue in DMF (1 mL) is slowly added and the reaction mixture is stirred for 1 hour. The reaction mixture is quenched with H_2O, and the mixture is extracted with EtOAc. The organic layer is washed with brine, dried over sodium sulfate, concentrated and purified by silica-gel column chromatography to give N-(6-{N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl-N'-(2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amino]methyl}-1-methyl-*1H*-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-yl)-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine as a colorless oil.
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.96-1.12 (m, 5H), 1.34-1.58 (m, 6H), 1.94-2.13 (m, 1H), 2.95-3.15 (m, 2H), 3.65-3.80 (m, 4H), 4.13-4.23 (m, 4H), 4.71 (s, 2H), 4.85-5.00 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.75 (s, 1H).
ESI-MS m/z: 595 $[M+1]^+$

Example 33: N-(6-{N'-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N'-(2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amino}methyl-1,3-dimethyl-*1H*-pyrrolo[3,2-b]pyridin-5-yl)-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine is prepared from {5-[N-(cyclopentylmethyl)ethylamino]-1,3-dimethyl-*1H*-pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl}methanol and N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amine following the procedure of example 32.



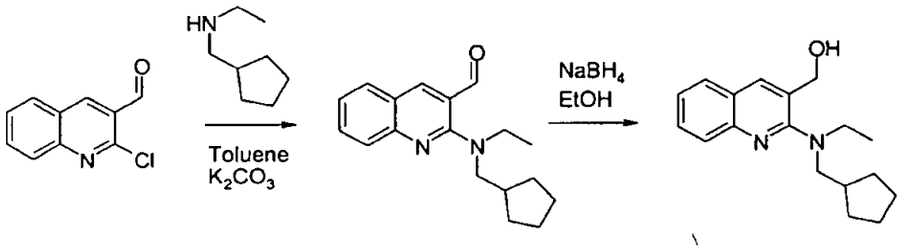
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.99 (t, 3H), 1.03-1.12 (m, 2H), 1.34-1.56 (m, 6H), 1.94-2.08 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.00-3.09 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.72 (s, 1H).
ESI-MS m/z: 609 $[M+1]^+$

Example 34: Inhibitory activity of compounds

Example	IC50 µM (buffer)	IC50 µM (human plasma)
1	0.16	0.26
2-6	0.028	0.092
2-7	0.044	0.075
2-8	0.04	0.024
2-10	0.036	0.037
2-12	0.12	0.094
2-13	0.032	0.082
2-15	0.043	0.062
2-17	0.25	0.22
2-22	0.16	0.03
3-2	0.039	0.043
3-4	0.06	0.062
3-5	0.12	0.11
6	0.054	0.039
13-4	0.0058	0.033
21	0.021	0.045
28	0.025	0.039

The starting material can be prepared, for example, as follows:

Example A: Preparation of {2-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]quinolin-3-yl}methanol



Step 1:

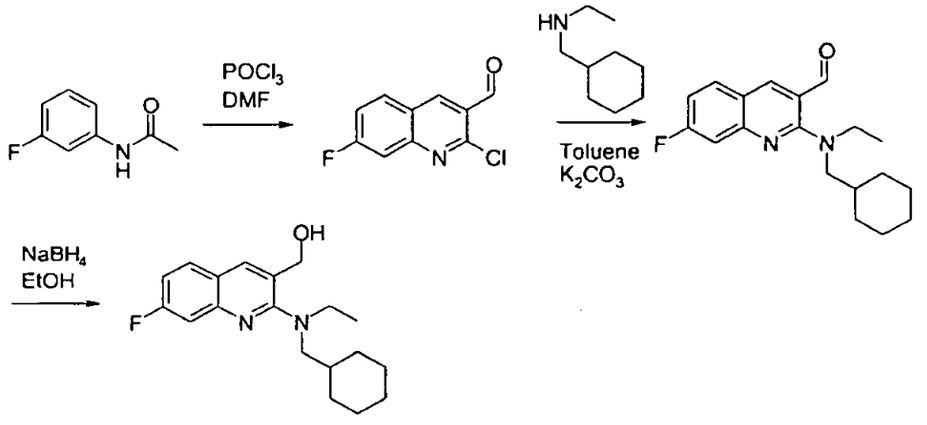
A suspension of 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde (50 mg, 0.26 mmol), N-(cyclopenthyl-methyl)-N-ethylamine (50 mg, 0.39 mmol) and potassium carbonate (54 mg, 0.39 mmol) in toluene is irradiated in a microwave reactor for 30 min. The reaction mixture is purified by silica gel column chromatography to give 2-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]quinoline-3-carbaldehyde.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.11-1.23 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 1.45-1.60 (m, 4H), 1.65-1.74 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 3.48 (d, 2H), 3.53 (q, 2H), 7.32 (ddd, 1H), 7.66 (ddd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.15 (s, 1H).

Step 2:

To a solution of 2-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]quinoline-3-carbaldehyde (25 mg, 0.088 mmol) in ethanol (1 mL) is added sodium borohydride (5 mg, 0.13 mmol) and the mixture is stirred for 1 hour. After addition of sat. ammonium chloride and water, the mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give {2-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]quinolin-3-yl}methanol, which is used without further purification.

Example B: Preparation of {2-[N-(cyclohexylmethyl)-N-ethylamino]-7-fluoroquinolin-3-yl}methanol



Step 1:

A Vilsmeier reagent prepared from DMF (23 mL) and phosphoryl chloride (78.4 mL) at 0-10 °C is slowly added dropwise to 3-fluoroacetanilide (18.5 g, 0.12 mol) and the resulting mixture is stirred at 100 °C for 14 hours. The mixture is poured onto ice-water and extracted with CH_2Cl_2 twice. The combined organic layer is dried, filtered and concentrated. The crystal is collected and washed with CH_2Cl_2 to give 2-chloro-7-fluoroquinoline-3-carbaldehyde as a brown powder.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.45 (ddd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 10.55 (s, 1H).

Step 2:

A suspension of 2-chloro-7-fluoroquinoline-3-carbaldehyde (200 mg, 0.95 mmol), N-(cyclohexylmethyl)-N-ethylamine (140 mg, 0.99 mmol) and potassium carbonate (140 mg, 1.0 mmol) in toluene (3 mL) is stirred and refluxed for 14 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature and then diluted with water and ethyl acetate. The organic layer is washed with 1N HCl, brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product is purified by silica gel column chromatography to give 2-[N-(cyclohexylmethyl)-N-ethylamino]-7-fluoroquinoline-3-carbaldehyde.

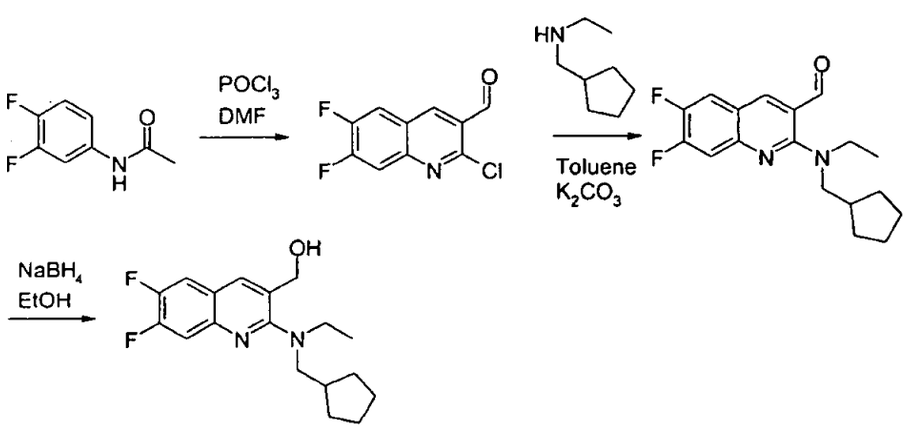
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.83-0.93 (m, 2H), 1.08-1.20 (m, 4H), 1.22 (t, 3H), 1.62-1.81 (m, 5H), 3.40 (d, 2H), 3.52 (q, 2H), 7.08 (ddd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.09 (s, 1H).

Step 3:

To a mixture of 2-[N-(cyclohexylmethyl)-N-ethylamino]-7-fluoroquinoline-3-carbaldehyde (230 mg, 0.73 mmol) in ethanol (2 mL) is added sodium borohydride (30 mg, 0.79 mmol) and the mixture is stirred for 2 hours. After addition of sat. ammonium chloride and water, the mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give [N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]quinolin-3-yl}methanol, which is used without further purification.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.85-0.95 (m, 2H), 1.10-1.20 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.56-1.71 (m, 4H), 1.73-1.79 (m, 4H), 3.21 (d, 2H), 3.28 (q, 2H), 3.48 (brs, 1H), 4.82 (s, 2H), 7.14 (ddd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.98 (s, 1H).

Example C: Preparation of {2-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]-6,7-difluoroquinolin-3-yl}methanol



Step 1:

Phosphoryl chloride (147.1 mL) is carefully added to DMF (32.5 mL) at 0-15 °C to prepare a solution of vilsmeier reagent in phosphoryl chloride, and the mixture is warmed to 30 °C to give clear pale yellow mixture. 3,4-difluoroacetanilide (30 g, 0.12 mol) is added to the mixture, and the resulting mixture is stirred at 80 °C for 30 min, 90 °C for 30 min, 100 °C for 18 hours, and finally 120 °C for 2 hours. The mixture is cooled to room temperature, poured onto ice-water (1500 mL) and extracted with CH_2Cl_2 7 times (total 3000 mL). The combined organic layer is dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The brown crystal is collected and washed with CH_2Cl_2 to give 2-chloro-6,7-difluoroquinoline-3-carbaldehyde as a pale yellow powder.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.73 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.55 (s, 1H).

Step 2:

A suspension of 2-chloro-6,7-difluoroquinoline-3-carbaldehyde (0.13 g, 0.56 mmol), N-(cyclopenthylmethyl)-N-ethylamine (0.15 g, 1.2 mmol), and potassium carbonate (0.15 g, 1.1 mmol) in toluene (2.0 mL) is stirred and refluxed for 15 hours. The reaction mixture is purified by silica gel column chromatography to give 2-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]-6,7-difluoroquinoline-3-carbaldehyde.

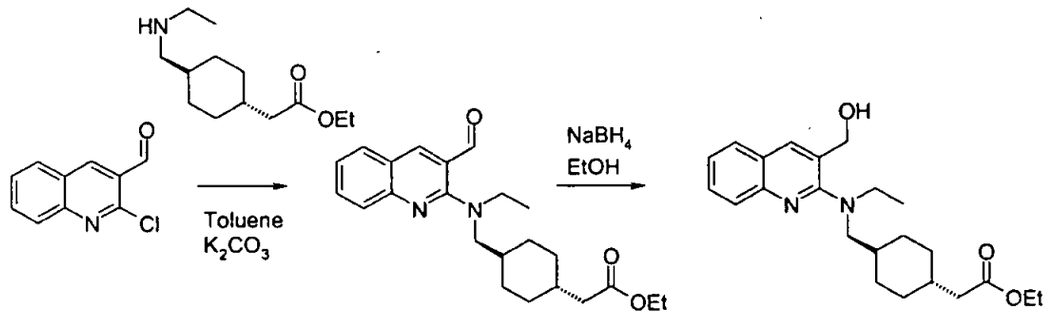
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.11-1.23 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 1.47-1.63 (m, 4H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.33 (sep, 1H), 3.47 (d, 2H), 3.54 (q, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 8.36 (s, 1H), 10.12 (s, 1H).

Step 3:

To a mixture of 2-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]-6,7-difluoroquinoline-3-carbaldehyde (0.10 g, 0.31 mmol) in ethanol (2.0 mL) is added sodium borohydride (14 mg, 0.37 mmol) and the mixture is stirred for 2 hours. After addition of sat. ammonium chloride and water, the mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to {2-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]-6,7-difluoroquinolin-3-yl}methanol which is used without further purification.

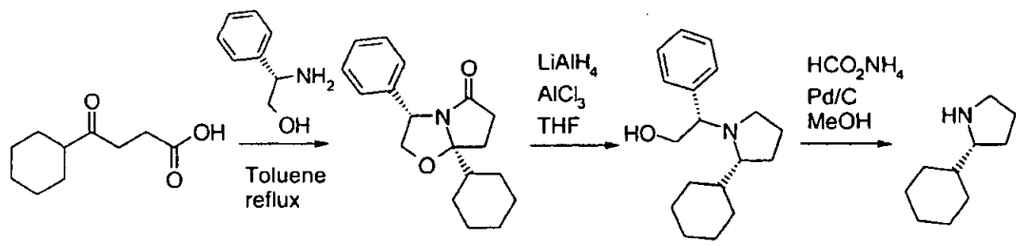
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.11-1.20 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 1.48-1.63 (m, 4H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.13 (sep, 1H), 3.23-3.28 (m, 4H), 3.85 (brs, 1H), 4.83 (brs, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H).

Example D: Preparation of ethyl *trans*-[4-({N-ethyl-N-[3-(hydroxymethyl)quinolin-2-yl]amino}methyl)cyclohexyl]acetate.

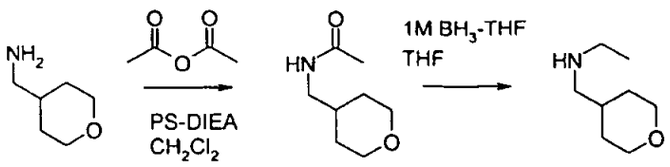


A suspension of 2-chloroquinoline-3-carbaldehyde (93 mg, 0.49 mmol), ethyl *trans*-{4-[(N-ethylamino)methyl]cyclohexyl}acetate (165 mg, 0.73 mmol) and potassium carbonate (134 mg, 0.97 mmol) in toluene (2 mL) is stirred and refluxed for 3 days. The reaction mixture is cooled to room temperature, diluted with water and ethyl acetate. The organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude residue is dissolved with ethanol (1.5 mL) and treated with sodium borohydride (18 mg, 0.48 mmol). The mixture is stirred at room temperature for 2 hours. After addition of sat. ammonium chloride and water, the mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product is purified by silica gel column chromatography to give ethyl *trans*-[4-({N-ethyl-N-[3-(hydroxymethyl)quinolin-2-yl]amino}methyl)cyclohexyl]acetate .
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.86-1.02 (m, 4H), 1.14 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.48-1.53 (m, 1H), 1.65-1.87 (m, 5H), 2.13 (d, 2H), 3.21 (d, 2H), 3.25 (q, 2H), 3.87 (brs, 1H), 4.85 (s, 2H), 7.39 (ddd, 1H), 7.60 (ddd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.99 (s, 1H).

Example E: Preparation of (*R*)-2-cyclohexylpyrrolidine
(*R*)-2-cyclohexylpyrrolidine is prepared using the same procedures for (*S*)-2-cyclopentylpyrrolidine ((S)-(+)-phenylglycinol is used instead of (R)-(-)-phenylglycinol , see *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1656-1662) as shown below.



Example F: Preparation of ethyl[(tetrahydropyran-4-yl)methyl)]amine.



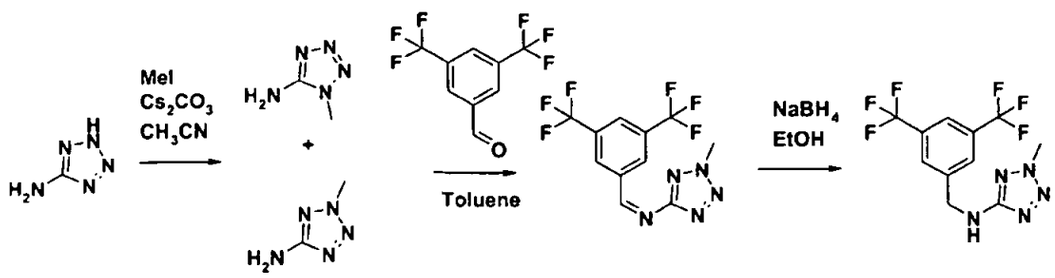
Step 1:

PS-DIEA (Argonaut Technologies, 1.35 g, 4.5 mmol) is added to a mixture of C-(tetrahydropyran-4-yl)methylamine (345 mg, 3.0 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml) at ambient temperature. Acetic anhydride (367 mg, 3.6 mmol) is added to the mixture. After stirring at ambient temperature for 18 hours, methylisocyanate polystyrene (Novabiochem, 1.84 g, 3.0 mmol) and N-(2-aminoethyl)aminomethyl polystyrene (Novabiochem, 1.07g, 3.0 mmol) are added. After stirring at room temperature for 4 h, the resins are removed by filtration, and the resins are washed with dichloromethane. The filtrate and washing are combined, and the solvent is removed by evaporation *in vacuo* to give N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)acetamide.
ESI-MS m/z: 158 $[M+1]^+$
UPLC retention time : 0.94 min.

Step 2:

1M Borane THF complex solution in THF (10.2 ml, 10.2 mmol) is added to a solution of N-(tetrahydropyran-4-ylmethyl)acetamide (235 mg, 1.50 mmol) in THF (15 ml) at ambient temperature under nitrogen gas atmosphere. After stirring for 2 days, methanol (5 ml) is added to the reaction mixture at ambient temperature. After stirring for 1 hour, 1N HCl (50 ml) is added to the mixture, and a part of THF is removed by evaporation *in vacuo*. The mixture is washed with ether and 5 N NaOH is added to the mixture. The product is extracted with CH_2Cl_2, and the organic phase is washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated to give N-ethyl-N-[(tetrahydropyran-4-yl)methyl)]amine.
ESI-MS m/z: 144 $[M+1]^+$
HPLC retention time : 0.58 min.

Example G: Preparation of N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amine
<Method 1>



Step 1:

Methyliodide (45 mL, , 1.2 eq., 0.72 mol) is added to a mixture of 5-aminotetrazole (51.1g, 0.60 mol) and Cs_2CO_3 (235.0 g, 1.2 eq., 0.72 mol) in acetonitrile (500 mL), and the resulting mixture is stirred at 50 °C for 18 hours. The mixture (at 50 °C) is filtered, and the residue is washed with hot acetnitrile (50 °C). The filtrate is concentrated to give the mixture of desired 5-amino-2-methyltetrazole and 5-amino-1-methyltetrazole.

Step 2:

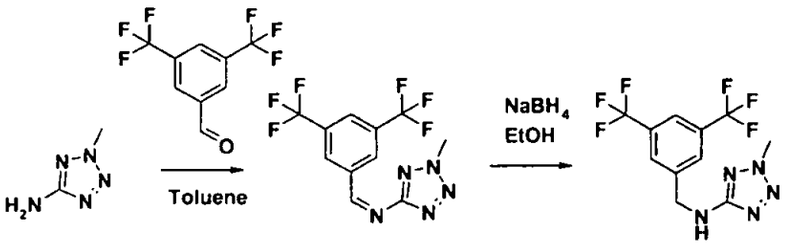
A crude mixture of 5-amino-2-methyltetrazole and 5-amino-1-methyltetrazole is treated with 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde (48 mL, 71g, 0.29 mol) in toluene (780 mL), and the mixture is stirred and refluxed for 5 hours. The resulting mixture is filtered to remove off the insoluble solid (5-amino-1-methyltetrazole), and the residue is washed with hot toluene. The filtrate is concentrated to give crude 2-methyl-N-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenylmethylene]-*2H*-tetrazole-5-amine (70.1g).

Step 3:

$NaBH_4$ (8.2 g, 0.22 mol) is added portionwise slowly to EtOH (700 mL) solution of crude 2-methyl-N-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenylmethylene]-*2H*-tetrazole-5-amine at 0 °C, and the mixture is stirred at room temperature for 1 hour. After addition of sat. NH_4Cl aq. and water at 0 °C, the mixture is concentrated to remove 300 mL of EtOH and extracted with CH_2Cl_2 (300mL x 4 times). The combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated The residue is purified by silica gel column chromatography to give N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amine as a white crystalline solid.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.61 (s, 3H), 4.66 (d, 2H), 5.03 (t, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.83 (s, 1H).

<Method 2>



Step 1:

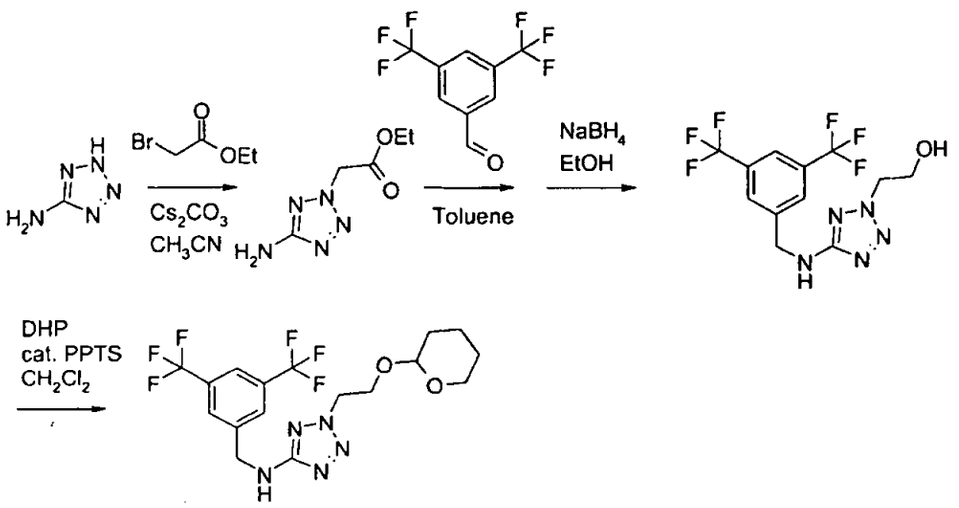
A mixture 5-amino-2-methyltetrazole (5.00 g, 50 mmol) and 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde (19.5 g, 81 mmol) in toluene (100 mL) is stirred and refluxed for 3 hours. The resulting mixture is concentrated to give crude 2-methyl-N-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenylmethylene]-*2H*-tetrazole-5-amine.

Step 2:

$NaBH_4$ (1.2 g, 64 mmol) is added portionwise slowly to an EtOH (100 mL) solution of crude 2-methyl-N-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenylmethylene]-*2H*-tetrazole-5-amine at 0 °C, and the mixture is stirred at room temperature for 1 hour. After addition of sat. NH_4Cl aq. and water at 0 °C, the mixture is extracted with EtOAc. The combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated The residue is purified by silica gel column chromatography chromatography to give N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amine as a white crystalline solid.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.61 (s, 3H), 4.66 (d, 2H), 5.03 (t, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.83 (s, 1H).

Example H: Preparation of N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-{2-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-*2H*-tetrazol-5-yl}amine



Step 1:

A mixture of 5-aminotetrazole (10.0 g, 0.12 mol), ethyl bromoacetate (20.0 g, 0.12 mol), and Cs_2CO_3 (40.0 g, 0.13 mol) in acetonitrile (220 mL) is stirred and refluxed for 5 hours. The mixture is cooled to 50 °C and filtrated. The resulting filtrate is concentrated to give the crude coupling product. The mixture of the crude product and 3,5-bis(trifluoromethyl)benzaldehyde (25.0 g, 0.10 mol) in toluene (220 mL) is stirred and refluxed for 5 hours. After cooling to room temperature, the resulting mixture is concentrated. $NaBH_4$ (4.4 g, 0.12 mol) is added portionwise slowly to EtOH (220 mL) solution of the resulting residue, and the mixture is stirred at room temperature for 2 days. After addition of sat. NH_4Cl aq. and water, the mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product is purified by silica gel column chromatography to give 2-(5-{N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]amino}tetrazol-2-yl)ethanol.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 2.43-2.55 (m, 1H), 4.08-4.12 (m, 2H), 4.55-4.58 (m, 2H), 4.67 (d, 2H), 5.07-5.12 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.84 (s, 2H).

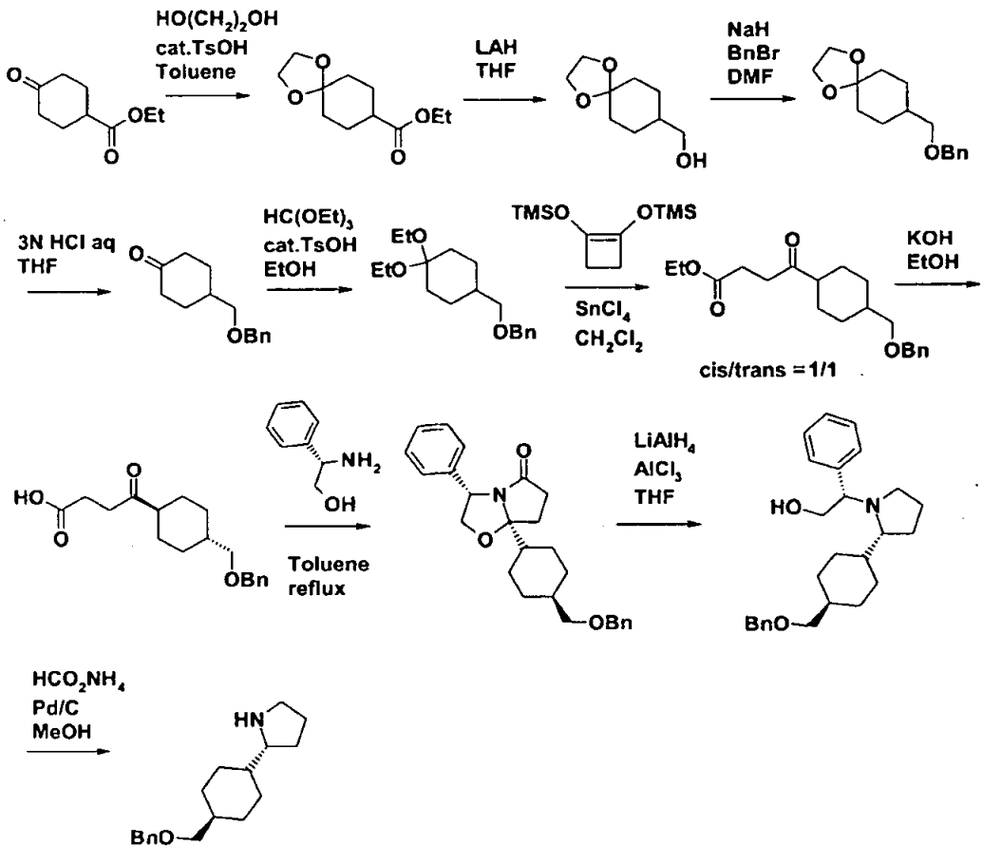
Step 2:

A mixture of 2-(5-{N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]amino}tetrazol-2-yl)ethanol (0.68 g, 1.9 mmol), 3,4-dihydro-2*H*-pyran (DHP, 0.35 g, 4.2 mmol) and a catalytic amount of pyridinium *p*-toluene sulfonate (PPTS, 0.050 g, 0.20 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) is stirred at room temperature for 10 hours. The resulting mixture is quenched by addition of sat. $NaHCO_3$ aq. and extracted with EtOAc. The organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product is purified by silica gel column

chromatography to give N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-{2-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)ethyl]-*2H*-tetrazol-5-yl}amine.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.42-1.76 (m, 6H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.68 (ddd, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 4.12-4.18 (m, 1H), 4.57-4.58 (m, 1H), 4.61 (t, 2H), 4.67 (d, 2H), 4.89-4.97 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.84 (s, 2H).

Example I: Preparation of *trans*-(*R*)-2-[(4-benzyloxymethyl)cyclohexyl]pyrrolidine



Step 1:

A mixture of 4-ethoxycarbonyl cyclohexanone (175 g, 1.03 mol), ethylenegrycol (70 mL), and *p*-toluenesulfonic acid (2.1 g) in toluene (700 mL) is stirred and refluxed for 6 hours with continuous water removal using Dean-Stark apparatus. After cooling to room temperature, sat. $NaHCO_3$ aq. (1500 mL) and EtOAc (800 mL) are added to the reaction mixture. The organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to afford crude 1,4-dioxa-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid ethyl ester (220 g) as yellow oil, which is used without further purification.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 1.24 (t, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 4H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.29-2.35 (m, 1H), 3.94 (s, 4H), 4.12 (q, 2H).

Step 2:

To a mixture of lithium aluminum hydride (50.5 g, 1.06 mol) in THF (800 mL) is carefully added crude 1,4-dioxa-spiro[4.5]decane-8-carboxylic acid ethyl ester (220 g) in THF (700 mL) at 0 °C over 2.5 hours under argon atmosphere. After stirring 1 hour at ambient temperature, Na_2SO_4-$10H_2O$ (175 g) is added at 0 °C, and the mixture is stirred for additional 10 min. Insoluble matter is filtered, and the filtrate is concentrated *in vacuo* to afford crude (1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)methanol as a colorless oil, which is used without further purification.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 1.22-1.33 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 3H), 1.75-1.83 (m, 4H), 3.49 (d, 2H), 3.91-3.98 (m, 4H).

Step 3:

To a mixture of NaH (60% in oil, 60.9 g, 1.52 mol) in DMF (1500 mL) is carefully added crude (1,4-dioxa-spiro[4.5]dec-8-yl)methanol (150 g) in DMF (50 mL) at 10 °C under argon atmosphere and the mixture is stirred for 1 hour at the same temperature. To the mixture is added benzyl bromide (181 mL) 10°C, and stirring is continued for 3 hours at room temperature. After addition of H_2O (70 mL) over 10 min, the mixture is poured into the mixture of H_2O (4500 mL) and EtOAc(2000 mL). The water layer is extracted with EtOAc and the combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to afford crude 8-benzyloxymethyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decane as a yellow oil. The crude product is used without further purification.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 1.22-1.33 (m, 2H), 1.50-1.59 (m, 2H), 1.62-1.74 (m, 1H), 1.73-1.86 (m, 4H), 3.31 (d, 2H), 3.90-3.97 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 7.26-7.35 (m, 5H).

Step 4:

To a mixture of crude 8-benzyloxymethyl-1,4-dioxa-spiro[4.5]decane (297 g) in THF (600 mL) is added 3N HCl (900 mL) at room temperature, and the mixture is stirred overnight. After addition of sat. $NaHCO_3$ aq., the mixture is extracted with EtOAc. The water layer is extracted with EtOAc, and the combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The crude mixture is purified by silica gel column chromatography to afford 4-benzyloxymethylcyclohexanone.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 1.41-1.53 (m, 2H), 2.03-2.18 (m, 3H), 2.28-2.43 (m, 4H), 3.39 (d, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.26-7.38 (m, 5H).

Step 5:

4-Benzyloxymethylcyclohexanone (168 g, 0.77 mol) is dissolved in ethanol (2000 mL), and then triethylorthoformate (350 mL) and *p*-toluenesulfonic acid (13.3 g) are added. The resulting mixture is stirred and refluxed for 6 hours. After addition of triethylamine (10.5 mL) at room temperature, the mixture is concentrated (500 mL). After addition of sat. $NaHCO_3$ aq., the resulting mixture is extracted with EtOAc. The water layer is extracted with EtOAc and the combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The crude mixture is purified by short pad silica gel column chromatography to afford (4,4-diethoxycyclohexylmethoxymethyl)benzene.
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 1.12-1.19 (m, 2H), 1.16 (t, 3H), 1.17 (t, 3H), 1.31-1.42 (m, 2H), 1.62-1.75 (m, 3H), 1.97-2.04 (m, 2H), 3.31 (d, 2H), 3.41 (q, 2H), 4.50 (q, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.25-7.37 (m, 5H).

Step 6:

To a mixture of tin tetrachloride (199 g, 0.77 mol) in CH_2Cl_2 (1800 mL) is added (4,4-diethoxycyclohexylmethoxymethyl)benzene (225 g) and 1,2-bis(trimethylsiloxy)cyclobutene (176 g, 0.77 mol) in CH_2Cl_2 (900 mL) at -56 to -47 °C over 40 min. The mixture is stirred for 15 min at -50 °C. The cooled reaction mixture is poured into water (5000 mL), and the water layer is extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layer is washed with sat. $NaHCO_3$ aq. and brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The crude mixture is purified by short-pad silica gel column chromatography to afford ethyl 4-[4-(benzyloxymethyl)cyclohexyl]-4-oxobutyrate (cis / trans = 1 / 1) as a yellow oil.
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$, cis:trans 1:1 mixture), δ (ppm): 0.97-1.08 (m, 1H), 1.24 (t, 3H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.55-1.67 (m, 3H), 1.77-1.98 (m, 3H), 2.34 (tt, 0.5H), 2.51-2.58 (m, 0.5H), 2.57 (t, 2H), 2.74 (t, 1H), 2.75 (t, 1H), 3.29 (d, 1H), 3.32 (d, 1H), 4.12 (q, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 7.25-7.37 (m, 5H).

Step 7:

Potassium hydroxide (17.0 g, 0.30 mol) is added to EtOH (300 mL) solution of ethyl 4-[4-(benzyloxymethyl)cyclohexyl]-4-oxobutyrate (cis / trans = 1 / 1, 33.0g, 0.10 mol), and the mixture is stirred at 85 °C for 2 hours. After cooling to 0 °C, 5N HCl is added to the mixture (to reach pH 2-3), the mixture is concentrated to remove ethanol. The crude mixture is extracted with EtOAc. The water layer is extracted with EtOAc, and the combined organic layer is washed with water and brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to afford crude 4-[4-(benzyloxymethyl)cyclohexyl]-4-oxobutyric acid (cis / trans = ca. 1 / 6). The mixture of ether-hexane (ca. 1:4, 120 mL) is added to the resulting solid and sonicated. The crystal is collected by filtration, washed with small amount of ether-

hexane (1:4) and dried to give *trans*-4-[4-(benzyloxymethyl)cyclohexyl]-4-oxobutyric acid as a pale yellow solid.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.97-1.09 (m, 2H), 1.31-1.43 (m, 2H), 1.56-1.68 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 4H), 2.34 (tt, 1H), 2.62 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.29 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.26-7.38 (m. 5H).

Step 8:

To a stirred solution of (S)-(+)-phenylglycinol (6.85 g, 50 mmol) in toluene (150 mL) is added *trans*-4-[4-(benzyloxymethyl)cyclohexyl]-4-oxobutyric acid (15.2 g, 50 mmol), and the resulting mixture is heated to reflux for 4 hours with continuous water removal by using Dean-stark apparatus. The resulting mixture is concentrated, and the resulting residue is purified by silica gel column chromatography to afford *trans*-(3S,7aS)-7a-[4-(benzyloxymethyl)cyclohexyl]-3-phenyltetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-5-one.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 0.73-0.89 (m, 2H), 1.08-1.21 (m, 2H), 1.51 (tt, 1H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.83-2.97 (m, 4H), 1.98 (tt, 1H), 2.43 (ddd, 1H), 2.58 (ddd, 1H), 2.75 (dt, 1H), 3.23 (d, 2H), 4.07 (dd, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.64 (t, 1H), 5.19 (t, 1H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.24-7.38 (m. 8H).

Step 9:

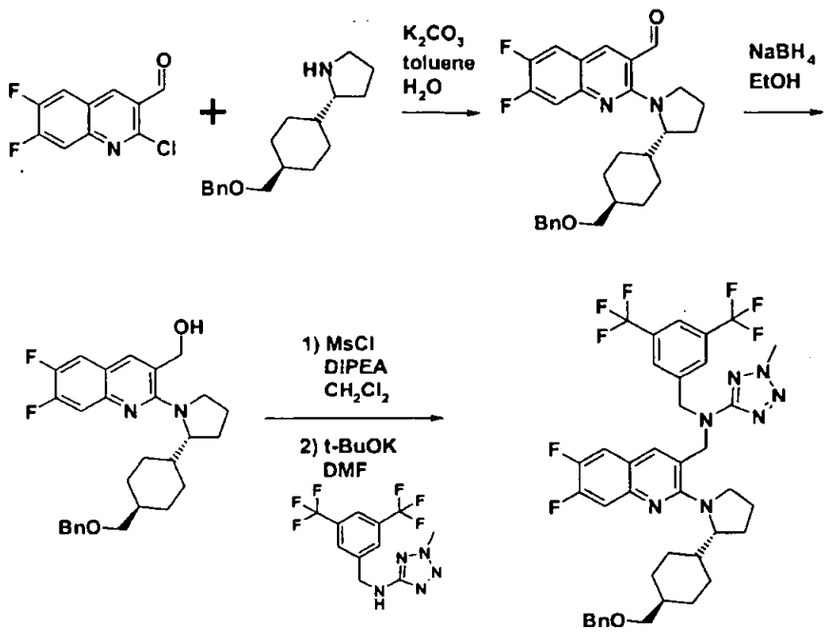
To a cooled (0 °C) mixture of anhydrous $AlCl_3$ (4.70 g, 35 mmol) in THF (120 mL) is slowly added lithium aluminum hydride (4.34 g, 115 mmol), and the resulting mixture is stirred at the same temperature for 30 min. To the resulting stirred and cooled (-78 °C) THF mixture is added a solution of *trans*-(3S,7aS)-7a-[4-(benzyloxymethyl)cyclohexyl]-3-phenyltetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-5-one (15.5 g, 38 mmol) in THF (80 mL) over 30 min. The resulting mixture is stirred at the same temperature for 1.5 hours, and then warmed to room temperature and stirred for additional 15 min. The resulting mixture is cooled to 0 °C, quenched with the careful addition of Na_2SO_4-$10H_2O$ (5.0 g), and stirred for additional 30 min at room temperature. The insoluble matter is filtered and the filtrate is concentrated *in vacuo* to afford crude *trans*-(*S*)-2-{(*R*)-2-[4-benzyloxymethyl)cyclohexyl]pyrrolidin-1-yl}-2-phenylethanol, which is used without further purification.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 0.95 -1.16 (m, 4H), 1.40 -1.66 (m, 6H), 1.67 -1.76 (m, 1H), 1.77 -1.85 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.87-2.93 (m, 1H), 3.31 (dd, 2H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.15-7.17 (m, 2H), 7.25-7.49 (m. 8H).

Step 10:

To a stirred mixture of anhydrous ammonium formate (6.87 g, 0.11 mol) and *trans*-(*S*)-2-{(*R*)-2-[4-benzyloxymethyl)cyclohexyl]pyrrolidin-1-yl}-2-phenylethanol (10.7 g, 0.027 mol) in MeOH (135 mL) is added 10% palladium on carbon (0.54 g), and the resulting mixture is stirred at room temperature under nitrogen atmosphere for 2 hours. Anhydrous ammonium formate (3.45 g) and 10% palladium on carbon (0.54 g) are added, and the mixture is stirred at room temperature under nitrogen atmosphere for another 3 hours. The reaction mixture is filtered, and the filtrate is concentrated. The crude residue (18.26 g) is dissolved with 1N HCl and extracted with ether to remove phenethylalcohol. The water layer is neutrized by addition of 2N NaOH and extracted with CH_2Cl_2. The combined CH_2Cl_2 layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give crude *trans*-(*R*)-2-[4-benzyloxymethyl)cyclohexyl]pyrrolidine (6.54 g). To a mixture of crude *trans*-(*R*)-2-[4-benzyloxymethyl)cyclohexyl]pyrrolidine in EtOH (20 mL), L-tartaric acid (3.59 g, 0.024 mol) is added. The mixture is warmed to 60 °C until the mixture becomes clear, then the mixture is cooled down slowly to room temperature. The resulting precipitate is filtered and rinsed with additional EtOH to afford pure *trans*-(*R*)-2-[4-(benzyloxymethyl)cyclohexyl]pyrrolidine tartaric acid salt as off-white crystals. The tartaric acid salt is dissolved in 1N NaOH aq. and extracted with CH_2Cl_2. The organic layer is dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to afford pure *trans*-(*R*)-2-[4-(benzyloxymethyl)cyclohexyl]pyrrolidine. ^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 0.89-1.06 (m, 4H), 1.11-1.20 (m, 1H), 1.24-1.34 (m, 1H), 1.46-1.78 (m, 4H), 1.80-1.89 (m, 3H), 1.95-2.00 (m, 1H), 2.62 (dt, 1H), 2.81 (ddd, 1H), 2.99 (ddd, 1H), 3.27 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.22-7.36 (m. 5H).

Example J: Preparation of *trans*-N-(2-{(*R*)-2-[4-(2-benzyloxymethyl)cyclohexyl]pyrrolidin-1-yl}-6,7-difluoroquinolin-3-ylmethyl)-N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl](2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amine



Step 1:

A suspension of 2-chloro-6,7-difluoroquinoline-3-carbaldehyde (4.97 g, 18 mmol), *trans*-(*R*)-2-[(4-benzyloxymethyl)cyclohexyl]pyrrolidine (5.39 g, 20 mmol) and potassium carbonate (2.97 g, 21 mol) in toluene (100 mL) and water (10 mL) is stirred and refluxed for 3 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature and then diluted with water and ethyl acetate. The organic layer is washed with water, citric acid aq., brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product is purified by silica gel column chromatography to give 2-{(*R*)-2-[4-(benzyloxymethyl)cyclohexyl]pyrrolidin-1-yl}-6,7-difluoroquinoline-3-carbaldehyde as a yellow syrup.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 0.81-1.04 (m, 2H), 1.08-1.21 (m, 2H), 1.55-1.74 (m, 3H), 1.76-1.90 (m, 4H), 1.91-2.07 (m, 3H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.25 (d, 2H), 3.69 (dt, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.66-4.74 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 5H), 7.40-7.47 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 10.13 (s, 1H).

Step 2:

2-{(*R*)-2-[4-(benzyloxymethyl)cyclohexyl]pyrrolidin-1-yl}-6,7-difluoroquinoline-3-carbaldehyde (7.25 g, 16 mmol) is dissolved with ethanol (80 mL) and treated with sodium borohydride (0.30 g, 7.9 mmol) at 0 °C, and the resulting mixture is stirred at room temperature for 30 min. After addition of water and ethyl acetate, the mixture is partially concentrated to remove ethanol. The mixture is extracted with EtOAc, and the organic layer is washed with brine, sat.NH_4Cl aq., dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated.

The crude product is purified by silica gel column chromatography to give (2-{*R*)-2-[4-(benzyloxymethyl)cyclohexyl]pyrrolidin-1-yl}-6,7-difluoroquinolin-3-yl)methanol as a yellow syrup.

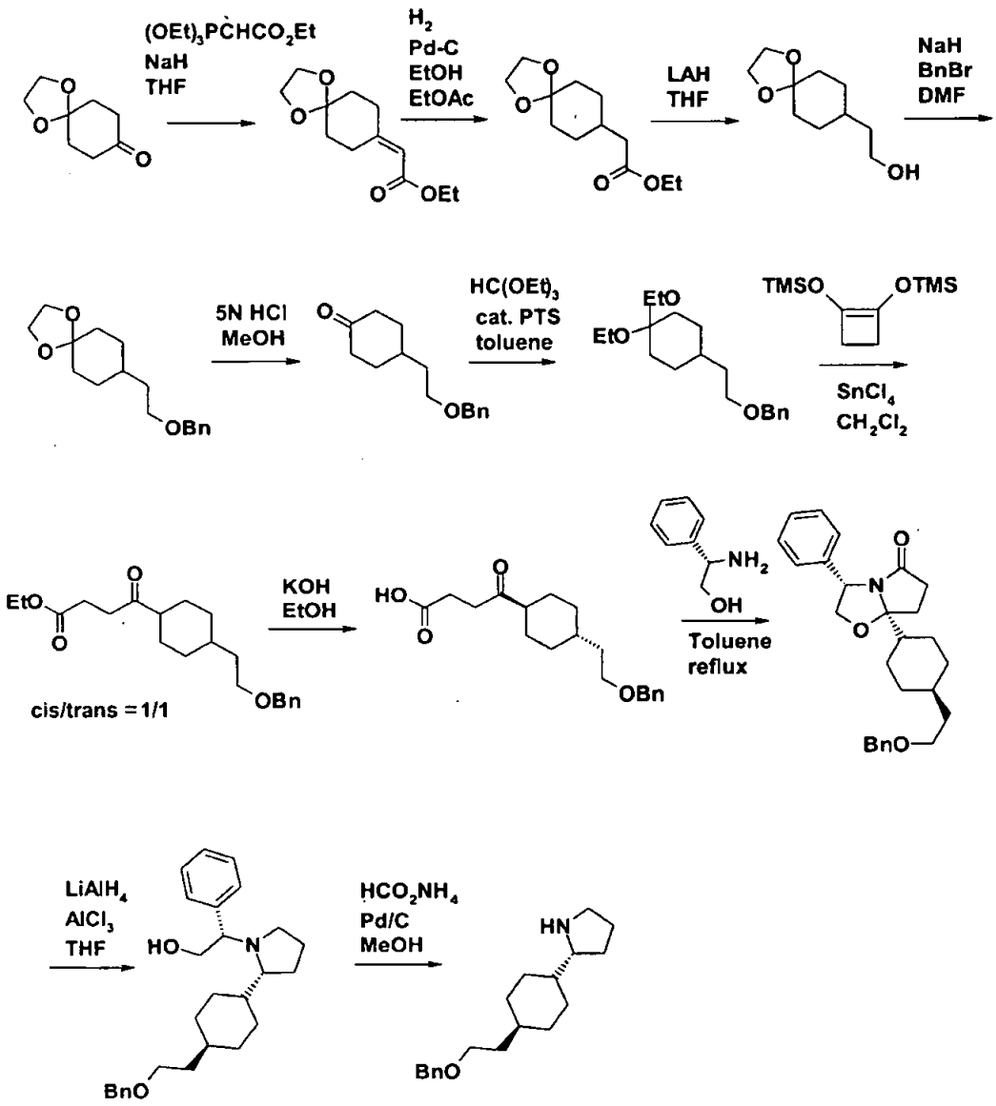
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 0.74-0.97 (m, 2H), 1.00-1.14 (m, 2H), 1.49-1.63 (m, 2H), 1.69-1.84 (m, 6H), 1.88-2.05 (m, 2H), 2.44 (dd, 1H), 3.21 (d, 2H), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.60 (dt, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.62-4.66 (m, 1H), 4.73 (dd, 1H), 4.87 (dd, 1H), 7.22-7.34 (m, 5H), 7.37 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H).

Step 3:

Methaneslufonyl chloride (1.52 mL, 20 mmol) is added dropwise to a mixture of (2-{(*R*)-2-[4-(benzyloxymethyl)cyclohexyl]pyrrolidin-1-yl}-6,7-difluoroquinolin-3-yl)methanol (7.03 g, 15 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (DIPEA, 3.41 mL, 15 mmol) in toluene (75 mL) at 0 °C. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 1 hour. To the mixture, water and ethyl acetate are added, and the organic layer is washed with sat. $NaHCO_3$ aq, brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved with toluene and concentrated *in vacuo* to give crude 2-{(*R*)-2-[4-(benzyloxymethyl)cyclohexyl]pyrrolidin-1-yl}-3-(chloromethyl)-6,7-difluoroquinoline. To a mixture of N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amine (5.88 g, 18 mmol) in DMF (60 mL) is added potassium *tert*-butoxide (2.03 g, 18 mmol) at 0 °C, and the resulting mixture is stirred for 30 min at the same temperature. A crude 2-{(*R*)-2-[4-(benzyloxymethyl)cyclohexyl]pyrrolidin-1-yl}-3-(chloromethyl)-6,7-difluoroquinoline dissolved in DMF (30 mL) is added dropwise to the mixture at 0 °C, and the resulting mixture is stirred for 1 hour at the same temperature. Potassium *tert*-butoxide (1.70 g, 14 mmol) is added to the reaction mixture, and the mixture is stirred another 1 hour at room temperature. After adding water, the mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and concentrated. The resulting mixture is purified by silica gel column chromatography to give *trans*-N-(2-{(*R*)-2-[4-(2-benzyloxymethyl)cyclohexyl]pyrrolidin-1-yl}-6,7-difluoroquinolin-3-ylmethyl)-N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl](2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amine as a yellow amorphous solid.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 0.74-0.95 (m, 2H), 0.99-1.12 (m, 2H), 1.48-1.59 (m, 2H), 1.64-1.83 (m, 6H), 1.84-1.90 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H), 3.16-3.22 (m, 1H), 3.22 (d, 2H), 3.49-3.55 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.55 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.25-7.33 (m, 5H), 7.47 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.72 (s. 1H).

Example K: Preparation of *trans*-(*R*)-2-[4-(2-benzyloxyethyl)cyclohexyl]pyrrolidine



Step 1:

Triethylphosphonoacetate (146 mL, 0.74 mol) is added to a suspension of NaH (60% in oil, 29.5 g, 0.74 mol) in THF (2500 mL) at 0-5 °C, and the mixture is stirred for 30 min at the same temperature. To the mixture is added dropwise 1,4-cyclohexanedione monoethylene acetal (100 g, 0.64 mol) in THF (700 mL) at 0-5°C and stirring is continued for 1 hour at the same temperature. After addition of H_2O (1500 mL), the mixture is extracted with EtOAc (3000 mL). The water layer is extracted with EtOAc (1500 mL x 2) and combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to afford 8-ethoxycarbonylmethylidene-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (172.9 g) as a colorless oil. The crude product is used without further purification.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 1.28 (t, 3H), 1.74-1.80 (m, 4H), 2.38 (ddd, 2H), 3.00 (ddd, 2H), 3.98 (s, 4H), 4.15 (q, 2H), 5.67 (s, 1H).

Step 2:

A suspension of 8-ethoxycarbonylmethylidene-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (crude, 172.9 g) 10% Pd-C (53.2% wet, 6.5 g) in EtOAc/MeOH (1250 mL and 400 mL) is stirred under H_2 atmosphere at room temperature for 4 hours. The reaction mixture is filtered, and the filtrate is concentrated *in vacuo* to afford crude 8-ethoxycarbonylmethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane. The crude product is used without further purification.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 1.25 (t, 3H), 1.27-1.37 (m, 2H), 1.57 (ddd, 2H), 1.70-1.78 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.22 (d, 2H), 3.91-3.95 (m, 4H), 4.13 (q, 2H).

Step 3:

To a mixture of lithium aluminum hydride (42.5 g, 1.12 mol) in THF (1200 mL) is carefully added crude 8-ethoxycarbonylmethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (174.7g) in THF solution (640 mL) at 0 °C under argon atmosphere. After stirring for 10 min at ambient temperature, Na_2SO_4-$10H_2O$ (360.9 g) is added at 0 °C, and the mixture is stirred for additional 3 hours. Insoluble matter is filtered and washed with EtOAc, and the filtrate is concentrated *in vacuo* to afford crude 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)ethanol (139.5g). The crude product is used without further purification.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 1.22-1.36 (m, 4H), 1.44-1.58 (m, 4H), 1.70-1.78 (m, 4H), 3.69 (dt, 2H), 3.94 (s, 4H).

Step 4:

To a mixture of NaH (60% in oil, 43.6 g, 1.09 mol) in DMF (900 mL) is carefully added crude 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-yl)ethanol (139.5 g) in DMF (300 mL) at 0-5 °C, and the mixture is stirred for 30 min at the same temperature. To the mixture is added dropwise benzyl bromide (129.6 mL, 1.09 mol) at 0-5 °C, and stirring is continued for 1 hour at the same temperature. After addition of H_2O (1000 mL), the mixture is extracted with EtOAc-Hexane (3:1, 1200 mL). The water layer is extracted with EtOAc-Hexane (3:1, 1200 mL x 2), and the combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to afford crude 8-[2-(benzyloxy)ethyl]-1,4-dioxaspiro[4.5]decane. The crude product is used without further purification.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 1.25 (m, 2H), 1.52 (m, 5H), 1.74 (m, 4H), 3.50 (t, 2H), 3.93 (s, 4H), 4.49 (s, 2H), 7.34 (m, 5H).

Step 5:

To a mixture of crude 8-[2-(benzyloxy)ethyl]-1,4-dioxaspiro[4.5]decane (227.8 g) in THF (500 mL) is added 5N HCl (600 mL) at room temperature, and the mixture is stirred for 10 hours at the same temperature. After addition of $NaHCO_3$ aq. (300 g in 500 mL water), the mixture is extracted with EtOAc (1500 mL). The water layer is extracted with EtOAc (1000 mL x 2), and the combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The crude mixture is purified by silica gel column chromatography to afford 4-(2-benzyloxyethyl)cyclohexanone.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 1.35-1.46 (m, 2H), 1.63 (dt, 2H), 1.87-2.00 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 2H), 2.28-2.42 (m, 4H), 3.54 (t, 2H), 4.52 (s, 2H), 7.27-7.36 (m, 5H).

Step 6:

4-(2-benzyloxyethyl)cyclohexanone (133.0g, 0.57 mol) is dissolved in ethanol (1200 mL), and then triethylorthoformate (296 mL) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (10.9 g, 0.057 mol) are added. The resulting mixture is stirred and refluxed for 2 hours. After addition of triethylamine (8.8 mL, 0.063 mol) at room temperature, the mixture is concentrated. After addition of sat. $NaHCO_3$ aq.(500 mL), the resulting mixture is extracted with EtOAc(1000 mL). The water layer is extracted with EtOAc (1000 mL x 2) and the combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The crude mixture is purified by short pad silica gel column chromatography to afford [2-(4,4-diethoxycyclohexyl)ethoxymethyl]benzene as a pale yellow oil.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 1.12-1.17 (m, 2H), 1.16 (t, 3H), 1.17 (t, 3H), 1.36 (ddd, 2H), 1.42-1.48 (m, 1H), 1.52-1.64 (m, 4H), 1.93-2.01 (m, 2H), 3.40 (q, 2H), 3.49 (q, 2H), 3.50 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.25-7.38 (m, 5H).

Step 7:

To a mixture of tin tetrachloride (131 mL, 1.23 mol) in CH_2Cl_2 (2600 mL) is added [2-(4,4-diethoxycyclohexyl)ethoxymethyl]benzene (344 g, 1.12 mol) and 1,2-bis(trimethylsiloxy)cyclobutene (317 mL, 1.23 mol) in CH_2Cl_2 (1500 mL) at -70 °C. The mixture is stirred for 2 hours at -40 °C. The cooled reaction mixture is poured into water (1000 mL) and extracted with CH_2Cl_2(1000 mL). The combined organic layer is washed with sat. $NaHCO_3$ aq. and brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The crude mixture is purified by silica gel column chromatography to afford ethyl 4-{[4-(2-benzyloxy)ethyl]cyclohexyl}-4-oxobutyrate (cis / trans = 1 / 1) as a pale yellow oil.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$, cis : trans = 1 / 1), δ (ppm): 0.90-1.02 (m, 1H), 1.25 (t, 3H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.50-1.67 (m, 5H), 1.79-1.94 (m, 3H), 2.33 (tt, 0.5H), 2.47-2.53 (m, 0.5H), 2.56

(t, 1H), 2.57 (t, 1H), 2.74 (t, 2H), 3.47 (t, 1H), 3.50 (t, 1H), 4.12 (q, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 7.25-7.37 (m, 5H).

Step 8:

Potassium hydroxide (192 g, 3 mol) is added to EtOH (2000 mL) solution of ethyl 4-{[4-(2-benzyloxy)ethyl]cyclohexyl}-4-oxobutyrate (346.2 g, 1.0 mol), and the resulting mixture is stirred and refluxed for 3 hours. After addition of 5N HCl (to reach pH 2) at 0 °C, the mixture is extracted with EtOAc (4000 mL). The water layer is extracted with EtOAc (1000 mL), and the combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to obtain brown solid. The solid is suspended in Et_2O-hexane (1:4), and collected by filtration to afford *trans*-4-{[4-(2-benzyloxy)ethyl]cyclohexyl}-4-oxobutyric acid as a pale yellow solid.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.90-1.02 (m, 2H), 1.22-1.45 (m, 3H), 1.54 (dt, 2H), 1.80-1.94 (m, 4H), 2.32 (tt, 1H), 2.62 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.26-7.36 (m, 5H).

Step 9:

To a stirred solution of (S)-(+)-phenylglycinol (16.4 g, 0.12 mol) in toluene (450 mL) is added *trans*-4-{[4-(2-benzyloxy)ethyl]cyclohexyl}-4-oxobutyric acid (38.0 g, 0.12 mol). The resulting mixture is heated to reflux for 5 hours with continuous water removal by using Dean-stark apparatus. The mixture is concentrated, and the resulting residue is purified by silica gel column chromatography to afford *trans*-(3S,7aS)-7a-[4-(benzyloxyethyl)cyclohexyl]-3-phenyltetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-5-one as a colorless solid.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 0.67-0.84 (m, 2H), 1.06-1.21 (m, 2H), 1.30-1.52 (m, 4H), 1.73-1.93 (m, 4H), 1.96 (dt, 1H), 2.43 (ddd, 1H), 2.58 (ddd, 1H), 2.75 (dt, 1H), 3.47 (t, 2H), 4.06 (dd, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.64 (t, 1H), 5.19 (t, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.24-7.36 (m. 8H).

Step 10:

To a cooled (0 °C) mixture of anhydrous $AlCl_3$ (6.30 g, 47 mmol) in THF (300 mL) is slowly added lithium aluminum hydride (5.95 g, 157 mmol), and the resulting mixture is stirred at the same temperature for 10 min. To the resulting stirred and cooled (-65 °C) THF mixture is added *trans*-(3S,7aS)-7a-[4-(benzyloxyethyl)cyclohexyl]-3-phenyltetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-5-one (22.0 g, 52 mmol) dissolved in THF (150 mL) over 30 min. The resulting mixture is stirred at the same temperature for 2 hours, and then warmed to room temperature and stirred additional 1 hour. The resulting mixture is cooled to 0 °C, quenched by careful addition of Na_2SO_4-$10H_2O$, and stirred for additional 30 min at room temperature. The insoluble matter is filtered and the filtrate is concentrated *in vacuo* to afford crude *trans*-(*S*)-2-

{(*R*)-2-[4-(benzyloxyethyl)cyclohexyl]pyrrolidin-1-yl}-2-phenylethanol, which is used without further purification.

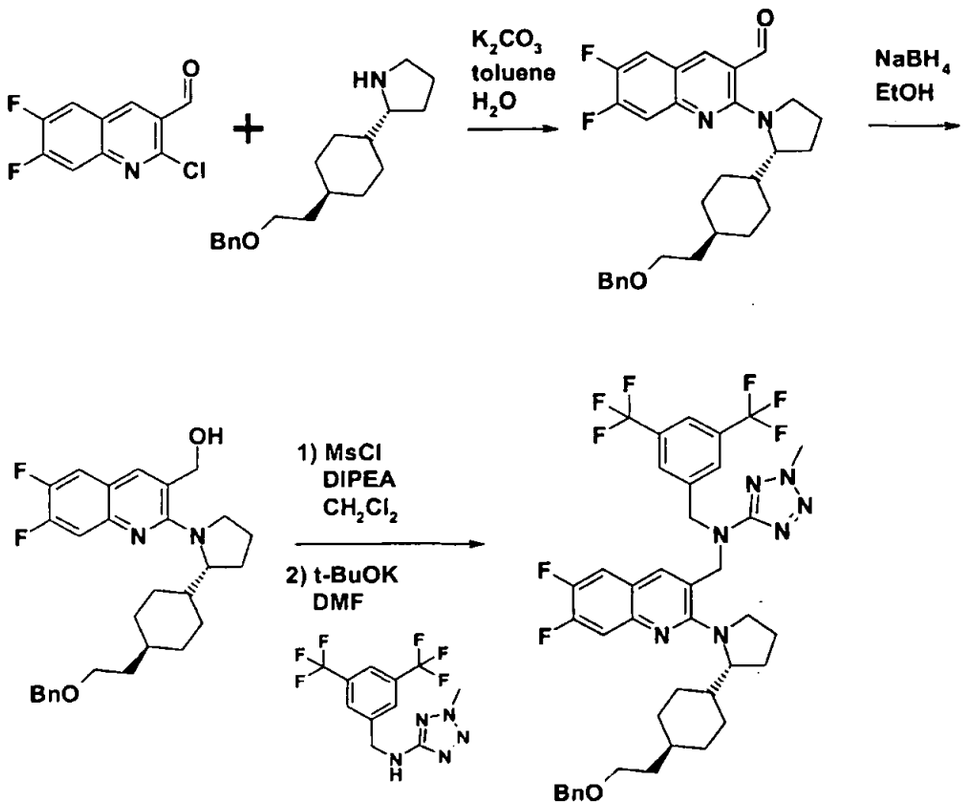
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 0.94-1.13 (m, 4H), 1.35-1.88 (m, 12H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 3.52 (t, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.95-4.04 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.28-7.52 (m. 8H).

Step 11:

To a stirred mixture of anhydrous ammonium formate (15.8 g, 0.25 mol) and *trans*-(*S*)-2-{(*R*)-2-[4-(benzyloxyethyl)cyclohexyl]pyrrolidin-1-yl}-2-phenylethanol (20.5 g, 0.050 mol) in MeOH (200 mL) is added 10% palladium on carbon (1.00 g), and the resulting mixture is stirred under nitrogen atmosphere at room temperature for 2 hours and then at 35 °C for 3 hours. The reaction mixture is filtered, and the filtrate is concentrated. The crude residue is dissolved with 1N HCl and extracted with ether to remove phenethylalcohol. The water layer is neutrized by addition of 2.5 N NaOH and extracted with CH_2Cl_2. The combined organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give crude *trans*-(*R*)-2-[4-(benzyloxyethyl)cyclohexyl]pyrrolidine . To the mixture of crude *trans*-(*R*)-2-[4-(benzyloxyethyl)cyclohexyl]pyrrolidine in EtOH (65 mL), L-tartaric acid (7.60 g, 0.050 mol) is added. The resulting mixture is warmed to 60 °C, then cooled slowly to room temperature. The precipitate is filtered and rinsed with additional EtOH to afford *trans*-(*R*)-2-[4-(benzyloxyethyl)cyclohexyl]pyrrolidine tartaric acid salt as off-white crystal. The tartaric acid salt is dissolved in 1N NaOH aq. and extracted with CH_2Cl_2, and the organic layer is dried over magnesium sulfate, filtered, and evaporated to afford pure *trans*-(*R*)-2-[4-(benzyloxyethyl)cyclohexyl]pyrrolidine.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 0.86-1.05 (m, 4H), 1.09-1.19 (m, 1H), 1.21-1.43 (m, 2H), 1.51 (dt, 2H), 1.60-1.94 (m, 7H), 2.62 (dt, 1H), 2.80 (ddd, 1H), 2.99 (ddd, 1H), 3.50 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.22-7.36 (m. 5H).

Example L: Preparation of *trans*-N-[2-((*R*)-2-{4-[2-(benzyloxy)ethyl]cyclohexyl}pyrrolidin-1-yl)-6,7-difluoroquinolin-3-ylmethyl]-N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl](2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)amine.



Step 1:

A suspension of 2-chloro-6,7-difluoroquinoline-3-carbaldehyde (8.30 g, 36 mmol), *trans*-(*R*)-2-[4-(benzyloxyethyl)cyclohexyl]pyrrolidine (10.5 g, 36 mmol), and potassium carbonate (7.60 g, 55 mmol) in toluene (90 mL) and water (12 mL) is stirred and refluxed for 4 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature and then diluted with 1N HCl aq. and ethyl acetate. The organic layer is washed with sat. $NaHCO_3$ aq., brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated to give 2-((*R*)-2-{4-[2-(benzyloxy)ethyl]cyclohexyl}pyrrolidin-1-yl)-6,7-difluoroquinoline-3-carbaldehyde as yellow syrup, which is used without further purification.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 0.77-1.00 (m, 2H), 1.07-1.20 (m, 2H), 1.30-1.43 (m, 1H), 1.49 (dt, 2H), 1.51-1.88 (m, 6H), 1.91-2.04 (m, 3H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.69 (dt, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.66-4.73 (m, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H), 7.40-7.47 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 10.12 (s, 1H).

Step 2:

A crude 2-((*R*)-2-{4-[2-(benzyloxy)ethyl]cyclohexyl}pyrrolidin-1-yl)-6,7-difluoroquinoline-3-carbaldehyde is dissolved with ethanol-THF (120 mL / 20mL) and treated with sodium borohydride (1.33 g, 36 mmol) at 5 °C, and the resulting mixture is stirred at the same

temperature for 30 min. After addition of sat. NH_4Cl aq. and ethyl acetate, the mixture is partially concentrated to remove ethanol. The mixture is extracted with EtOAc, and the organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product is purified by silica gel column chromatography to give [2-((*R*)-2-{4-[2-(benzyloxy)ethyl]cyclohexyl}pyrrolidin-1-yl)-6,7-difluoroquinolin-3-yl]methanol as a yellow syrup.

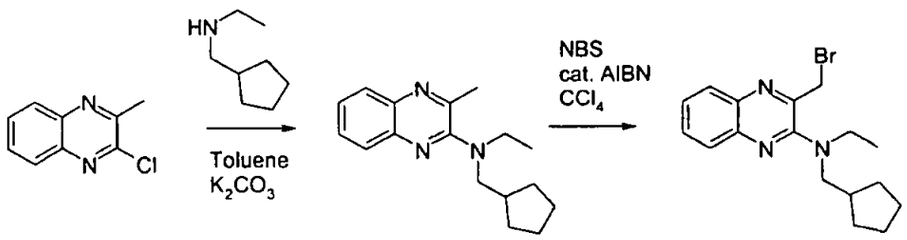
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 0.74-0.92 (m, 2H), 0.98-1.13 (m, 2H), 1.26-1.39 (m, 1H), 1.45 (dt, 2H), 1.55-1.82 (m, 7H), 1.90-2.04 (m, 2H), 2.44-2.49 (m, 1H), 3.26-3.33 (m, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.60 (dt, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.61-4.67 (m, 1H), 4.72 (dd, 1H), 4.87 (d, 1H), 7.23-7.33 (m, 5H), 7.37 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H).

Step 3:

Methaneslufonyl chloride (5.5 mL, 71 mmol) is added dropwise to a mixture of [2-((*R*)-2-{4-[2-(benzyloxy)ethyl]cyclohexyl}pyrrolidin-1-yl)-6,7-difluoroquinolin-3-yl]methanol (13.7 g, 28.5 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (DIPEA, 12.4 mL, 71 mmol) in toluene (150 mL) at 5 °C, and the reaction mixture is stirred at ambient temperature for 2 hours. To the mixture, water and ethyl acetate are added and the organic layer is washed with sat. $NaHCO_3$ aq, brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to give crude 2-((*R*)-2-{4-[2-(benzyloxy)ethyl]cyclohexyl}pyrrolidin-1-yl)-3-(chloromethyl)-6,7-difluoroquinoline. To a mixture of 2-((*R*)-2-{4-[2-(benzyloxy)ethyl]cyclohexyl}pyrrolidin-1-yl)-3-(chloromethyl)-6,7-difluoroquinoline and N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-N-(2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amine (13.9 g, 43 mmol) in DMF (120 mL) is added potassium *tert*-butoxide (4.80 g, 43 mmol) at 5 °C. The resulting mixture is stirred for 1 hour at the same temperature. After adding sat. NH_4Cl aq., the mixture is extracted with ethyl acetate. The combined organic layer is washed with water, brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and concentrated. The resulting mixture is purified by silica gel column chromatography to give *trans*-N-[2-((*R*)-2-{4-[2-(benzyloxy)ethyl]cyclohexyl}pyrrolidin-1-yl)-6,7-difluoroquinolin-3-ylmethyl]-N-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl](2-methyl-*2H*-tetrazol-5-yl)amine as a yellow amorphous.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$),δ (ppm): 0.69-0.93 (m, 2H), 0.97-1.11 (m, 2H), 1.25-1.38 (m, 1H), 1.43-1.54 (m, 3H), 1.60-1.76 (m, 6H), 1.82-1.93 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.45-3.54 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.54 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.99 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.26-7.34 (m, 5H), 7.47 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.72 (s. 1H).

Example M: Preparation of N-[3-(bromomethyl)quinoxalin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine



Step 1:

A suspension of 2-chloro-3-methylquinoxaline (500 mg, 2.8 mmol), N-(cyclopenthylmethyl)-N-ethylamine (900 mg, 7.1 mmol), potassium carbonate (970 mg, 7.0 mmol) in toluene (2.5 mL) is stirred at 150 °C for 14 hours. The reaction mixture is cooled to room temperature, diluted with water and ethyl acetate. The organic layer is washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated. The crude product is purified by reverse phase HPLC (0.1% TFA to acetonitrile) to give N-(3-methylquinoxalin-2-yl)-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine.

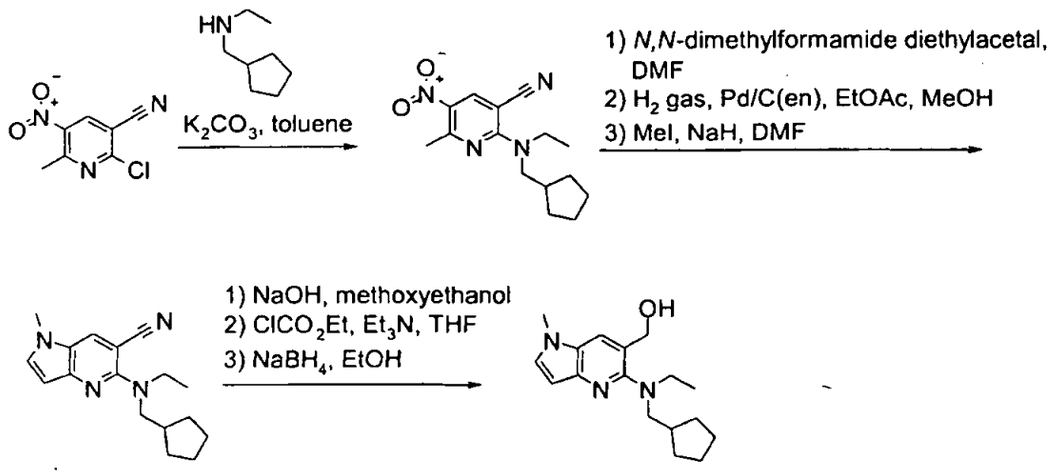
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.15-1.20 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 1.45-1.73 (m, 8H), 2.21 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 3.37 (d, 2H), 3.39 (q, 2H), 7.47 (ddd, 1H), 7.55 (ddd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H).

Step 2:

A mixture of N-(3-methylquinoxalin-2-yl)-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine (160 mg,0.59 mmol), N-bromosuccinimide (130 mg, 0.73 mmol), and 2,2'-azobisisobtyronitrile (10 mg) in CCl_4 is stirred and refluxed for 1 hour. The reaction mixture is purified by silica gel column chromatography to give N-[3-(bromomethyl)quinoxalin-2-yl]-N-(cyclopentylmethyl)ethylamine.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.10-1.25 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 1.45-1.73 (m, 8H), 2.22 (m, 1H), 3.42 (d, 2H), 3.49 (q, 2H), 4.73 (s, 2H), 7.51 (ddd, 1H), 7.62 (ddd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H).

Example N: Preparation of {5-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]-1-methyl-*1H*-pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl}methanol



Step 1:

A mixture of 2-chloro-6-methyl-5-nitronicotinonitrile (997 mg, 5.05 mmol), N-(cyclopentylmethy)-N-ethylamine (770 mg, 6.05 mmol), and K_2CO_3 (1.7 g, 12.3 mmol) in toluene (20 mL) is heated to 110 °C. After stirring for 3 hours, the reaction mixture is filtered to remove the resulting precipitate. The filtrate is diluted with EtOAc and washed with H_2O and brine. The organic layer is dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by silica-gel column chromatography to give 2-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]-6-methyl-5-nitronicotinonitrile as orange oil.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.30 (t, 3H), 1.22-1.33 (m, 2H), 1.55-1.64 (m, 2H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.32 (ddt, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.77 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 8.54 (s, 1H).

Step 2:

To a mixture of 2-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]-6-methyl-5-nitronicotinonitrile (1.22 g, 4.23 mmol) in DMF (10 mL) is added *N,N*-dimethylformamide diethyl acetal (1.09 mL, 6.35 mmol). After stirring at 85 °C for 30 min, the reaction mixture is cooled to room temperature and then H_2O is added. The mixture is extracted with EtOAc, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The resulting solid is rinsed with MeOH to give an orange solid. The solid is dissolved in MeOH (200 mL) and EtOAc (200 mL) and treated with Palladium-activated carbon ethylenediamine complex (Pd/C(en), 470 mg). The mixture is stirred under H_2 atmosphere for 2.5 hours at room temperature. The reaction mixture is filtered, and the filtrate is concentrated *in vacuo*. The residue is dissolved in EtOAc/Hexane and passed through a silica-gel pad. The resulting mixture is concentrated *in vacuo*, and the residue is dissolved in DMF (10 mL). To this mixture, NaH (0.54 g, 13.5 mmol) is added at 0 °C, and

after 30 min, iodomethane (0.28 mL, 4.50 mmol) is added. After stirring for 1 hour, the reaction is quenched with H_2O. The mixture is extracted with EtOAc and washed with brine. The organic layer is dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by silica-gel column chromatography to give 5-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]-1-methyl-*1H*-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile as a colorless oil.

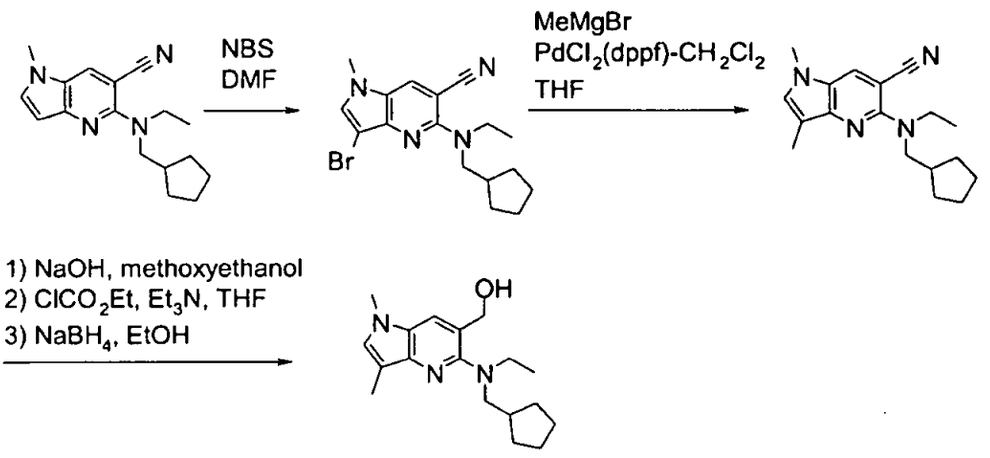
^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.19 (t, 3H), 1.16-1.26 (m, 2H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 2H), 2.24 (ddt, 1H), 3.46 (d, 2H), 3.58 (dd, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.47 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.76 (s, 1H).

Step 3:

A solution of 5-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]-1-methyl-*1H*-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile (0.30 g, 1.06 mmol) in methoxyethanol (6 mL) is treated with 5N NaOH aq. (6 mL). The reaction mixture is stirred at 130 °C for 60 hours. After cooling to room temperature, the mixture is acidified with 1N HCl. The mixture is extracted with CH_2Cl_2, dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. To a solution of the obtained residue in THF (5 mL) is added triethylamine (0.14 mL, 1.00 mmol) and ethyl chloroformate (0.10 mL, 1.00 mmol) at room temperature. After stirring for 1 h, the resulting precipitate is removed by filtration, and the filtrate is concentrated *in vacuo*. To a solution of the residue in EtOH (3 mL) is added sodium borohydride (41 mg, 1.08 mmol) at 0 °C. After stirring for 1 h, the reaction is quenched with H_2O. The mixture is extracted with EtOAc and washed with brine. The organic layer is dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The residue is purified by silica-gel column chromatography to give {5-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]-1-methyl-*1H*-pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl}methanol as a colorless oil.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.08 (t, 3H), 1.14-1.23 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 2H), 3.12-3.22 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.42 (s, 1H).

Example O: Preparation of {5-[N-(cyclopentylmethyl)ethylamino]-1,3-dimethyl-*1H*-pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl}methanol



Step 1:

To a mixture of 5-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]-1-methyl-*1H*-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile (105 mg, 0.37 mmol) in DMF (2 mL) is added N-bromosuccinimide (NBS, 66 mg, 0.37 mmol) at 0 °C. After stirring for 30 min, H_2O is added, and the reaction mixture is extracted with EtOAc. The organic layer is dried over sodium sulfate, concentrated and purified by silica-gel column chromatography to give 3-bromo-5-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]-1-methyl-*1H*-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile as a yellow solid.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):1.26 (t, 3H), 1.20-1.30 (m, 2H), 1.48-1.54 (m, 2H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 2.31 (ddt, 1H), 3.57 (d, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.74 (s, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.73 (s, 1H).

Step 2:

A mixture of 3-bromo-5-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]-1-methyl-*1H*-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile (1.05 g, 2.91 mmol) and [1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium (II) dichloromethane complex ($PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2, 0.24 g, 0.29 mmol) in THF (20 mL) is treated with methylmagnesium bromide (0.93 M in THF, 7.8 mL) at 0 °C. The reaction mixture is stirred at 75 °C for 22 hours. After cooling to room temperature, H_2O is added, and the reaction mixture is extracted with EtOAc. The organic layer is washed with sat. $NaHCO_3$ and brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue is purified by silica-gel column chromatography to give 5-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]-1,3-dimethyl-*1H*-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile as a colorless oil.

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm):1.23 (t, 3H), 1.19-1.29 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 4H), 3.49 (d, 2H), 3.60 (dd, 2H), 3.68 (s, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.68 (s, 1H).

Step 3:

{5-[N-(cyclopentylmethyl)ethylamino]-1,3-dimethyl-*1*H-pyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl}methanol is prepared from 5-[N-(cyclopentylmethyl)-N-ethylamino]-1,3-dimethyl-*1H*-pyrrolo[3,2-b]pyridine-6-carbonitrile following the procedure of example N (step 3).

^{1}H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.09 (t, 3H), 1.13-1.23 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.51-1.63 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), .1.99-2.10 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.12-3.19 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.32 (s, 1H).

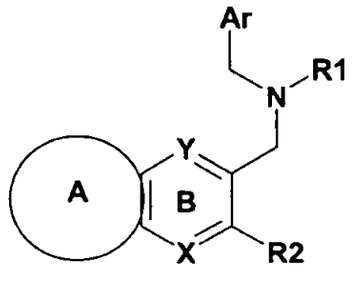
General UPLC (Ultra Performance liquid chromatography) Condition.

Column: Waters ACQUITY UPLC BEH C18, 1.7 µM

Mobile phase: CH_3CN/H_2O (0.1 % TFA)

What is claimed is

1. A compound of formula (I)



(I),

wherein

the ring **A**, which is annellated to ring B, represents an unsubstituted or substituted carbocyclic aromatic radical or an unsubstituted or substituted heterocyclic aromatic radical;

wherein **Ar** represents an unsubstituted or substituted carbocyclic aromatic radical;

R_1 is the element $-C(=O)-R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-C(=O)-NR_4R_5$, $-S(O)_m-R_3$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, **m** being in each case the integer 0, 1 or 2, or R_1 is Z,

Z is selected from the group consisting of (i) unsubstituted or substituted monocyclic cycloalkyl or unsubstituted or substituted monocyclic cycloalkenyl, (ii) unsubstituted or substituted carbocyclic aromatic radical or unsubstituted or substituted heterocyclic radical;

R_2 is selected from the group consisting of $-C(=O)R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-N(R_4)(R_5)$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$ and $-NR_3-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, **m** being in each case the integer 0, 1 or 2;

R_3, independently, represents hydrogen, alkyl, haloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl, in the cycloalkyl moiety unsubstituted or substituted cycloalkyl-alkyl, in the cycloalkenyl moiety unsubstituted or substituted cycloalkenyl-alkyl, unsubstituted or substituted carbocyclic aromatic radical, unsubstituted or substituted heterocyclic radical or in the aryl moiety unsubstituted or substituted aralkyl;

R_4 and R_5, independently of one another, represents hydrogen, alkyl, or cycloalkyl, said alkyl is substituted by one or more substituents selected from the group consisting of unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl, and unsubstituted or substituted heterocyclic radical;

R_7 and R_8, independently of one another, represents unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl, or unsubstituted or substituted carbocyclic aromatic radical, of unsubstituted or substituted heterocyclic radical; or

R_4 and R_5 together are unsubstituted or substituted alkylene or unsubstituted or substituted alkylene that is interrupted by O, NR_3' or S; R_3' being R_3 or -C(=O)-OR_3; and

m is the integer 0, 1 or 2;

X is CR_6 or N and **Y** is N; or **X** is N and **Y** is CR_6;

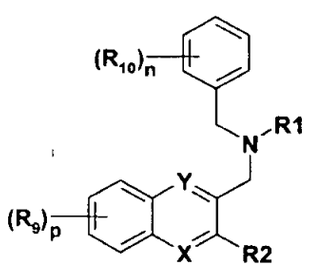
R_6 is hydrogen, halogen, NO_2, CN, OH, alkyl, alkoxy-alkyl, hydroxy-alkyl, halo-alkyl, alkoxy, alkoxy-alkoxy, haloalkoxy, –C(=O)-R_3, -C(=O)-O-R_3, –N(R_4)(R_5), -C(=O)-NR_4R_5, -S(O)$_m$-R_3, -S(O)$_m$-N(R_4)(R_5), -NR_3-S(O)$_m$-N(R_4)(R_5), **m** being in each case the integer 0, 1 or 2; alkanoyl, unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl; in the aryl moiety unsubstituted or substituted aralkyl and in the heterocyclyl moiety unsubstituted or substituted heterocyclyl-alkyl; and

wherein substituted cycloalkyl or substituted cycloalkenyl or substituted alkylene, each of which is substituted by one or more substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, -C(=O)-O-R_3, -C(=O)-N(alkyl)(alkyl),,–N(alkyl)(alkyl), H_2N-C(=O)--, H_2N-C(=O)-alkyl--, formyl, formyl-alkyl--, cycloalkyl-alkyl, carbocyclic aromatic radical, heterocyclic radical, aralkyl, and heterocyclyl-alkyl; and

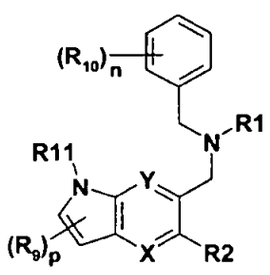
wherein a carbocyclic aromatic radical or a heterocyclic aromatic radical or a heterocyclic radical, in the aryl moiety unsubstituted or substituted aralkyl, in the heterocyclyl moiety unsubstituted or substituted heterocyclyl-alkyl, or the rings **A** or **Ar**, independently of one another, are unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen, NO_2, CN, OH, alkyl, alkoxy-alkyl, hydroxy-alkyl, halo-alkyl, alkoxy, alkoxy-alkoxy, haloalkoxy, –C(=O)-R_3, -C(=O)-O-R_3, –N(R_4)(R_5), -C(=O)-NR_4R_5, -S(O)$_m$-R_3, -S(O)$_m$-N(R_4)(R_5), -NR_3-S(O)$_m$-N(R_4)(R_5) and alkanoyl, **m** being in each case the integer 0, 1 or 2; and unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl; in the aryl moiety unsubstituted or substituted aralkyl and in the heterocyclyl moiety unsubstituted or substituted heterocyclyl-alkyl;

in free form or in salt form, or a salt thereof.

2. Compound according to claim 1 of formula (I A) or (IB)



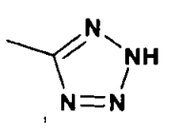
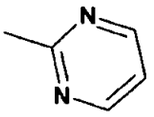
(I A) or



(I B)

wherein **X** is N and **Y** is CH or N;

R_1 is heterocyclic ring selected from the group consisting of


or


being in each case unsubstituted or N or C-substituted by a substituent selected from the group consisting of, C_1-C_7-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy, hydroxyl-C_1-C_7-alkyl-, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl-, $(R_4)(R_5)N$-C_1-C_7-alkyl-, $-N(R_4)(R_5)$ and phenyl-C_1-C_7-alkyl-;

R_2 is selected from the group consisting of $-C(=O)R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-N(R_4)(R_5)$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$ and $-NR_3-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, **m** being in each case the integer 0, 1 or 2; or R_2 is Z;

Z is selected from the group consisting of (i) unsubstituted or substituted C_3-C_7-cycloalkyl or unsubstituted or substituted C_3-C_7-cycloalkenyl, and (ii) unsubstituted or substituted carbocyclic phenyl, naphthyl or biphenylyl radical or unsubstituted or substituted pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, homopiperidinyl, homopiperazinyl, dihydro- or a tetrahydro-thienyl, dihydro- or a tetrahydro-furanyl, dihydro- or tetrahydro-pyridinyl, imidazolinyl or imidazolidinyl, pyrazolinyl or pyrazolidinyl, thiazolinyl or thiazolidinyl, oxazolinyl or oxazolidinyl, dihydro- or tetrahydro-pyridinyl or piperidinyl, or dihydro- or tetrahydro-pyranyl;

R_3, independently, represents hydrogen, C_1-C_7-alkyl, halo-C_1-C_7-alkyl, unsubstituted or substituted C_3-C_7-cycloalkyl, unsubstituted or substituted C_3-C_7-cycloalkenyl, in the cycloalkyl moiety unsubstituted or substituted C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_7-alkyl, in the cycloalkyl moiety unsubstituted or substituted C_3-C_7-cycloalkyl-C_2-C_7-alkenyl, unsubstituted or substituted phenyl or naphthyl, unsubstituted or substituted heterocyclic aromatic radical or in the aryl moiety unsubstituted or substituted phenyl-C_1-C_7-alkyl;

R_4 and R_5, independently of one another, represents C_1-C_7-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl, said C_1-C_7-alkyl is substituted by one or two substituents selected from the group consisting of unsubstituted or substituted cycloalkyl, unsubstituted or substituted cycloalkenyl, and unsubstituted or substituted heterocyclic radical;

wherein substituted cycloalkyl or substituted cycloalkenyl or substituted alkylene, each of which is substituted by one or two substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, $-C(=O)-O-R_3$, $-C(=O)-N(alkyl)(alkyl)$,,$-N(alkyl)(alkyl)$, $H_2N-C(=O)-$, $H_2N-C(=O)-alkyl-$, formyl, formyl-alkyl--, cycloalkyl-alkyl, carbocyclic aromatic radical, heterocyclic radical, aralkyl, and heterocyclyl-alkyl; or

R_9 and R_{10}, independently of one another, is hydrogen, halogen, NO_2, CN, OH, C_1-C_7-alkyl, phenyl-C_1-C_7-alkyl, naphthyl-C_1-C_7-alkyl, pyridyl-C_1-C_7-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl, phenyl-C_1-C_7-alkoxy, naphthyl-C_1-C_7-alkoxy, pyridyl-C_1-C_7-alkoxy, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_7-alkoxy, halo-C_1-C_7-alkyl, C_1-C_7-alkoxy, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkoxy, carboxy, C_1-C_7-alkoxy-carbonyl, C_1-C_7-alkyl-S(O)$_m$-, phenyl-C_1-C_7-alkyl-S(O)$_m$, naphthyl-C_1-C_7-alkyl-S(O)$_m$, pyridyl-C_1-C_7-alkyl-S(O)$_m$, halo-C_1-C_7-alkoxy, and C_2-C_7-alkanoyl(oxy); **m** being in each case the integer 0, 1 or 2, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkenyl; in the phenyl moiety unsubstituted or substituted phenyl-C_1-C_7-alkyl and in the pyridyl moiety unsubstituted or substituted pyridyl-C_1-C_7-alkyl; and

wherein a corresponding cycloalkyl radical, cycloalkenyl radical, carbocyclic aromatic radical, heterocyclic radical or heterocyclic aromatic radical is optionally substituted by one or more substitutents selected from halogen, hydroxyl, cyano, alkyl or alkoxy;

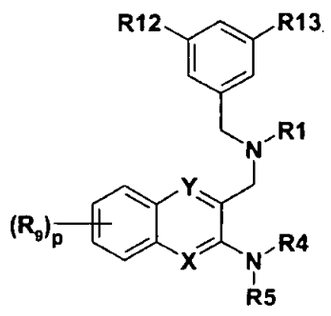
wherein p is 0, or 1 or 2 or 3;

wherein n is 0, or 1 or 2 or 3;

R_{11} is C_1-C_7-alkyl;

Substituent attached in Z is independently of one another, hydrogen or one or more substituents selected from the group consisting of halogen, OH, NH_2, carbonyl (=O), C_1-C_7-alkyl, C_3-C_7-cycloalkyl, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_7-alkyl-, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkyl-, C_3-C_7-cycloalkyloxy-C_1-C_7-alkyl-, phenyl-C_1-C_7-alkoxy-, C_3-C_7-cycloalkyl-C_1-C_7-alkoxy-, halo-C_1-C_7-alkyl-, C_1-C_7-alkoxy-, C_1-C_7-alkoxy-C_1-C_7-alkoxy-, carboxy-, C_1-C_7-alkoxy-carbonyl-, C_1-C_7-alkyl-S(O)$_m$-, phenyl-C_1-C_7-alkyl-S(O)$_m$-, halo-C_1-C_7-alkoxy-, and C_2-C_7-alkanoyl-, C_1-C_7-alkoxy-C_3-C_7-cycloalkyl-, phenyl-C_1-C_7-alkoxy-C_3-C_7-cycloalkyl-, hydroxy-C_3-C_7-cycloalkyl-, hydroxy-C_1-C_7-alkyl-C_3-C_7-cycloalkyl-, formyl-C_3-C_7-cycloalkyl-, formyl-C_1-C_7-alkyl-C_3-C_7-cycloalkyl-, carboxy-C_3-C_7-cycloalkyl-, carboxy-C_1-C_7-alkyl-C_3-C_7-cycloalkyl-, $H_2NC(=O)$-C_3-C_7-cycloalkyl-, $H_2NC(=O)$-C_1-C_7-alkyl-C_3-C_7-cycloalkyl-; or a salt thereof.

3. A compound according to claim 1 of formula (I C)



(I C),

wherein **X** is N and **Y** is CH or N;

R_1 is 2-C_1-C_7-alkyl-2H-tetrazol-5-yl;

the element **-N(R_4)(R_5)** is pyrrolidine-1-yl which is substituted by one or two stubstituents selected from the group consisting of C_1-C_7-alkyl-, C_3-C_7-cycloalkyl-, C_3-C_7-cycloalkyl-methyl-, C_1-C_7-alkoxy-methyl-, hydroxy-C_1-C_2-alkyl-C_3-C_7-cycloalkyl-, formyl-C_3-C_7-cycloalkyl-, formyl-C_1-C_2-alkyl-C_3-C_7-cycloalkyl-, HO_2C-C_3-C_7-cycloalkyl-, HO_2C-C_1-C_2-alkyl-C_3-C_7-cycloalkyl-, $H_2NC(=O)$-C_3-C_7-cycloalkyl-, or $H_2NC(=O)$-C_1-C_2-alkyl-C_3-C_7-cycloalkyl-;

R_9 is one or two substituents selected from hydrogen, -CN, C_1-C_7-alkyl-, C_1-C_7-alkoxy, (C_1-C_7-alkyl)(C_1-C_7-alkyl-)amine-, halo-C_1-C_7-alkyl, or halogen;

R_{12} and R_{13}, independently of one another, is halo-C_1-C_7-alkyl or also halogen;

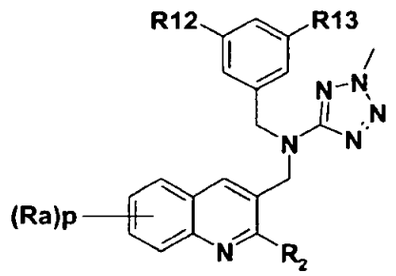
wherein p is 0, or 1 or 2; or

R_4 is (C_1-C_4) alkyl- or (C_3-C_5) cycloalkyl-; and

R_5 is (C_3-C_7) cycloalkyl-(C_1-C_2) alkyl- which is optionally substituted by one to two substitutents selected from hydroxyl, alkoxy, HO_2C-, HO_2C-(C_1-C_3) alkyl-, hydroxy-(C_1-C_3) alkyl-, (C_1-C_6) alkoxy-carbonyl-, or (C_1-C_6) alkoxy-carbonyl-(C_1-C_3) alkyl-;

or a salt thereof.

4. A compound of formula (II)



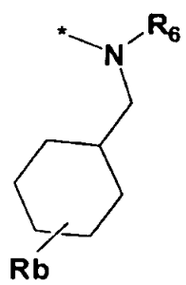
(II)

wherein p is 0, or 1 or 2;

Ra is halogen, or (C_1-C_4)-alkoxy, or halo-(C_1-C_4) alkyl;

R_{12} and R_{13} are independently halogen or halo-(C_1-C_4) alkyl;

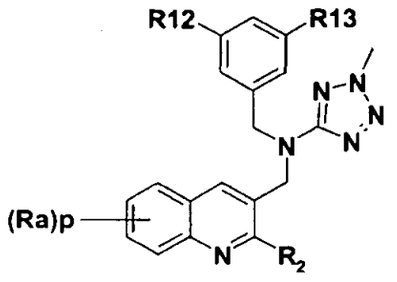
R_2 is formula (III):



(III)

wherein R_6 is (C_1-C_4) alkyl- or (C_3-C_5) cycloalkyl-; Rb is $-(CH_2)_n$-Rc; n is 0, or 1, or 2, or 3, Rc is carboxy, hydroxy, (C_1-C_4)-alkoxy, or (C_1-C_4)-alkoxycarbonyl; or a salt thereof.

5. A compound according to claim 4 of formula (II)



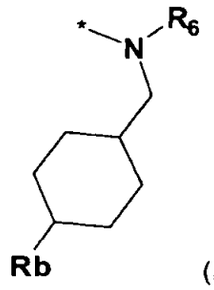
(II)

wherein p is 0, or 1 or 2;

Ra is halogen, or (C_1-C_4)-alkoxy, or halo-(C_1-C_4) alkyl;

R_{12} and R_{13} are independently halogen or halo-(C_1-C_4) alkyl;

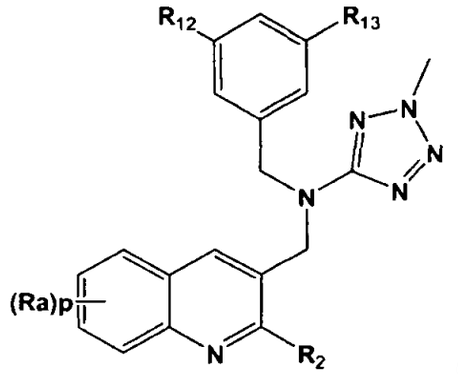
R_2 is formula (IIIA):



(IIIA)

wherein R_6 is (C_1-C_4) alkyl- or (C_3-C_5) cycloalkyl-; Rb is $-(CH_2)_n$-Rc; n is 0, or 1, or 2, or 3, Rc is carboxy, hydroxy, (C_1-C_4)-alkoxy, or (C_1-C_4)-alkoxycarbonyl; or a salt thereof.

6. A compound of formula (II):



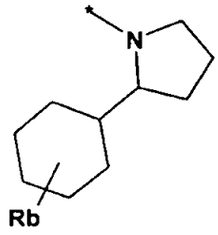
(II)

wherein p is 0, or 1, or 2, or 3;

Ra is halogen, or (C_1-C_4)-alkoxy, or halo-(C_1-C_4) alkyl;

R_{12} and R_{13} are independently halogen or halo-(C_1-C_4) alkyl;

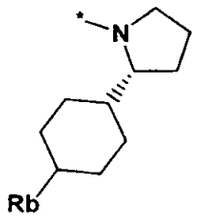
R_2 is formula (IV):



(IV)

wherein Rb is $-(CH_2)_n$-Rc; n is 0, or 1, or 2, or 3; Rc is carboxyl, hydroxy, formyl, (C_1-C_4)-alkoxy, $H_2NC(=O)$-, $H_2NC(=O)$- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4)-alkoxycarbonyl, or halo-(C_1-C_4)-alkoxycarbonyl; or a salt thereof.

7. The compound of claim 6, wherein R_2 is formula (IVA):

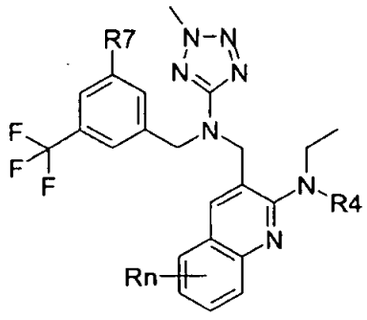


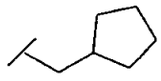
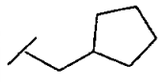
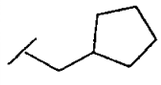
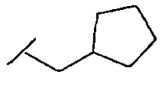
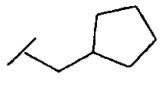
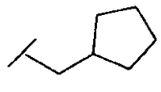
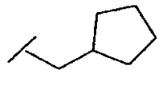
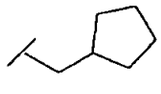
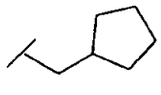
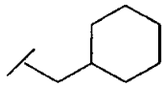
(IVA)

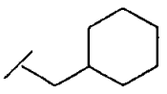
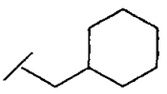
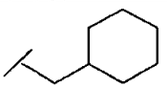
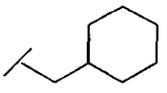
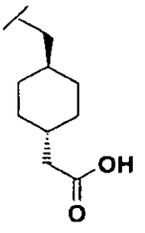
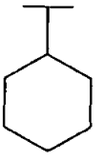
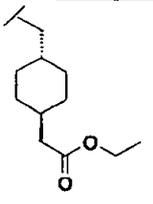
wherein Rb is $-(CH_2)_n$-Rc; n is 0, or 1, or 2, or 3; Rc is carboxyl, hydroxy, formyl, (C_1-C_4)-alkoxy, $H_2NC(=O)$-, $H_2NC(=O)$- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4)-alkoxycarbonyl, or halo-(C_1-C_4)-alkoxycarbonyl; or a salt thereof.

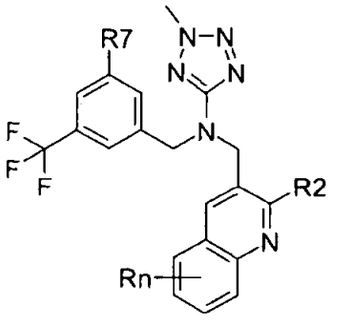
8. The compound of claim 7, wherein p is 1 or 2; Ra is halogen; R_{12} and R_{13} are halo-(C_1-C_4) alkyl; Rb is $-(CH_2)_n$-Rc, wherein n is 0 or 1; Rc is carboxyl, or (C_1-C_4)-alkoxycarbonyl, or halo-(C_1-C_4)-alkoxycarbonyl; or a pharmaceutically acceptable salt.

9. A compound selected from the group consisting of:

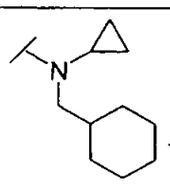
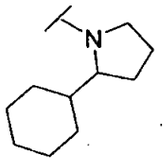
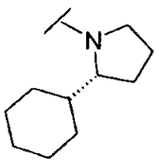
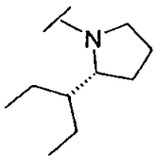
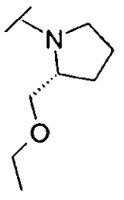


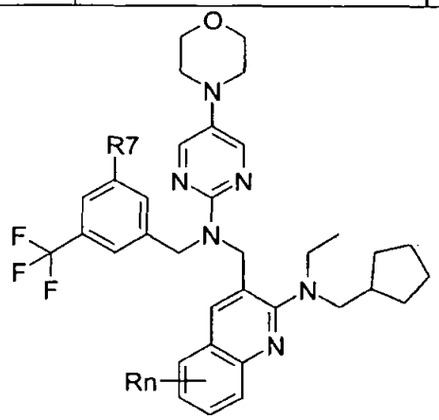
No.	Rn	R_4	R_7
1	6-F		CF_3
2	6-Cl		CF_3
3	6-OMe		CF_3
4	7-F		CF_3
5	7-Br		CF_3
6	7-Me		CF_3
7	7-OMe		CF_3
8	6,7-F_2		CF_3
9	5,7-Cl_2		CF_3
10	6-F		CF_3

No.	Rn	R_4	R_7
11	7-F		CF_3
12	7-Cl		CF_3
13	6,7-F_2		CF_3
14	5,7-F_2		CF_3
15	6,7-F_2		CF_3
16	7-F		CF_3
17	6,7-F_2		CF_3



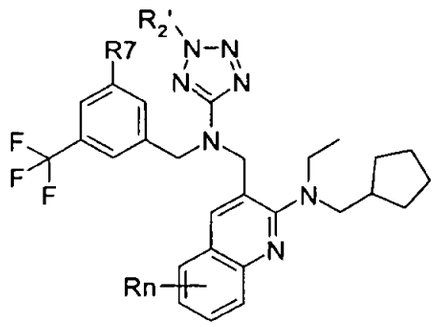
No.	Rn	R_2	R_7

18	7-F		CF_3
19	7-F	 racemate	CF_3
20	6,7-F_2	 2-(*R*)	CF_3
21	6,7-F_2	 2-(*R*)	CF_3
22	7-F	 2-(*R*)	CF_3

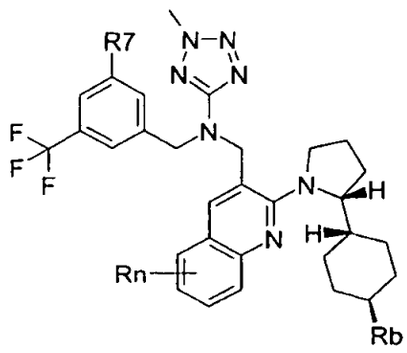


No.	Rn	R_7
23	7-F_2	CF_3

24	6,7-F_2	CF_3
25	5,7-F_2	CF_3



No.	Rn	R2'	R_7
26	5,7-F_2	-$(CH_2)_2OH$	CF_3
27	5,7-F_2	-$(CH_2)_2OCH_3$	CF_3
28	5,7-F_2	-$(CH_2)_2N(CH_3)_2$	CF_3



No.	Rn	Rb	R_7
29	7-F	-CH_2OH	CF_3
30	7-F	-CH_2OH	Cl
31	6,7-F_2	-CH_2OH	CF_3
32	6,7-F_2	-CH_2OH	Cl
33	7-F	-$(CH_2)_2OH$	CF_3
34	7-F	-$(CH_2)_2OH$	Cl
35	6,7-F_2	-$(CH_2)_2OH$	CF_3

36	6,7-F_2	-$(CH_2)_2OH$	Cl
37	7-F	-CHO	CF_3
38	7-F	-CHO	Cl
39	6,7-F_2	-CHO	CF_3
40	6,7-F_2	-CHO	Cl
41	7-F	- CH_2CHO	CF_3
42	7-F	- CH_2CHO	Cl
43	6,7-F_2	- CH_2CHO	CF_3
44	6,7-F_2	- CH_2CHO	Cl
45	7-F	-CO_2H	CF_3
46	7-F	-CO_2H	Cl
47	6,7-F_2	-CO_2H	CF_3
48	6,7-F_2	-CO_2H	Cl
49	7-F	-CH_2CO_2H	CF_3
50	7-F	-CH_2CO_2H	Cl
51	6,7-F_2	-CH_2CO_2H	CF_3
52	6,7-F_2	-CH_2CO_2H	Cl
53	6,7-F_2	-$C(=O)NH_2$	CF_3
54	6,7-F_2	-$CH_2C(=O)NH_2$	CF_3

or, in each case, a salt thereof.

10. A compound according to any one of claims 1 to 9 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the treatment of the human or animal body.

11. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 9 or pharmaceutically acceptable salts thereof or a pharmaceutically acceptable carrier.

12. A compound according to any one of claims 1 to 9 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with an active principles selected from the group consisting of a:

(i) HMG-Co-A reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(ii) angiotensin II receptor antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(iii) angiotensin converting enzyme (ACE) Inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(iv) calcium channel blocker or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(v) aldosterone synthase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(vi) aldosterone antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(vii) dual angiotensin converting enzyme/neutral endopeptidase (ACE/NEP) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(viii) endothelin antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(ix) renin inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(x) diuretic or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

(xi) an ApoA-I mimic, and

(xii) a DGAT inhibitor.

13. Use of a compound according to any one of claims 1 to 11 for the manufacture of a medicament for the prophylaxis or treatment of or delay progression to overt to diseases in which CETP is involved (e.g., hyperlipidemia, arteriosclerosis, atherosclerosis, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, familial hypercholesterolemia, cardiovascular disorder, coronary heart disease, coronary artery disease, coronary vascular disease, angina, ischemia, heart ischemia, thrombosis, cardiac infarction such as myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, reperfusion injury, angioplasty restenosis, hypertension, congestive heart failure, diabetes such as type II diabetes mellitus, diabetic vascular complications, obesity or endotoxemia etc.), particularly as prophylactic or therapeutic agents for hyperlipidemia or arteriosclerotic diseases and also for the treatment of infection (or egg embryonation) of schistosoma.

14. Method for the prophylaxis or treatment of or delay progression to overt to diseases in which CETP is involved (e.g., hyperlipidemia, arteriosclerosis, atherosclerosis, peripheral vascular disease, dyslipidemia, hyperbetalipoproteinemia, hypoalphalipoproteinemia, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, familial hypercholesterolemia, cardiovascular disorder, coronary heart disease, coronary artery disease, coronary vascular disease, angina, ischemia, heart ischemia, thrombosis, cardiac infarction such as myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, reperfusion injury, angioplasty restenosis, hypertension, congestive heart failure, diabetes such as type II diabetes mellitus, diabetic vascular complications, obesity or endotoxemia etc.), particularly as prophylactic or therapeutic agents for hyperlipidemia or arteriosclerotic diseases and also for the treatment

of infection (or egg embryonation) of schistosoma, comprising administering to a mamal, including man, an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 9 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
15 de Noviembre de 2007 (15.11.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/128568 A1

(51) Clasificación de Patente Internacional:
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/4427* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
C07D 47/04 (2006.01)

(21) Número de solicitud Internacional:
PCT/EP2007/004058

(22) Fecha de presentación internacional:
08 de Mayo de 2007 (08.05.2007)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos de prioridad:

0609268.8	10 de Mayo de 2006 (10.05.2006)	GB
60/866,480	20 de Noviembre de 2006 (20.11.2006)	US
60/896,142	21 de Marzo de 2007 (21.03.2007)	US

(71) Solicitante: *(para todos los estados designados, excepto AT, US)*:: **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Solicitante *(solo para AT)*: **NOVARTIS PHARMA GmbH** [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes: *(solo para US)*: **KISHIDA, Masashi** [JP/JP]; 13-4-103, Ninomiya, Tsukuba-shi, Ibaraki pref. 305-0051 (JP). **MATSUURA, Naoko** [JP/JP]; Kaminma 4-14-6-105, Setagaya-ku, Tokio, 154-0011 (JP). **IMASE, Hidetomo** [JP/JP], Amakubo 4-5-1-308, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0005 (JP). **IWAKI, Yuki** [JP/JP]: Novartis Pharma K.K., Tsukuba Research Institute, Okubo 8, Tsukuba, Ibaraki 30-.-2611 (JP). **UMEMURA, Ichiro** [JP/JP]; Novartis Pharma K.K., Tsukuba Research Institute, Okubo 8, Tsukuba, Ibaraki 300-2611 (JP). **OHMORI, Osamu** [JP/JP] Novartis Pharma K.K., Tsukuba Research Institute, Okubo 8, Okubo 8, Tsukuba Ibaraki 300-2611 (JP). **KAWAHARA, Eiji** [JP/JP]; Novartis Pharma K.K., Tsukuba Research Institute, Okubo 8, Okubo 8, Tsukuba, Ibaraki 300-2611 (JP).

(74) Agente: **DINTEL, Anja:**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002, Basilea (CH).

(81) Estados Designados (*a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección nacional disponible):* AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (*a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

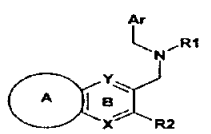
Declaración bajo Regla 4.17
- *respecto al derecho del solicitante de presentar y que le sea concedida una patente (Regla 4.17 (ii))*

Publicada
- *con reporte de búsqueda internacional*
- *antes del vencimiento de la fecha límite para enmendar las reivindicaciones y sea re-publicada en el caso de recibir las enmiendas*

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones referirse a "Guías y Notas sobre Códigos y Abreviaciones" que aparece al principio de cada emisión regular de la Gaceta del PCT

(54) Título: DERIVADOS BICÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE CETP

(57) RESUMEN: La presente invención se refiere a novedosos compuestos de la Fórmula (I):

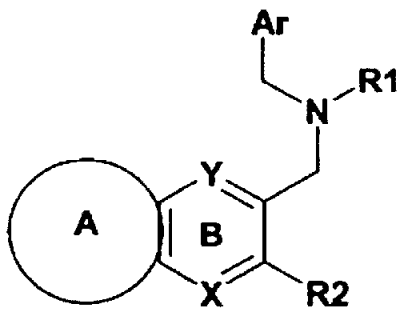


(I)

o una composición farmacéutica de los mismos, estando todas las variables definidas en el texto. La presente invención se refiere además al uso de los compuestos de la presente para el tratamiento de, o demora de progreso para superar, las enfermedades en donde esté involucrada la proteína de transferencia de colesteril-éster.

DERIVADOS BICÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE CETP

La presente invención se refiere a novedosos compuestos de la Fórmula (I):



(I),

en donde:

el anillo A, que está templado al anillo B, representa un radical aromático carbocíclico insustituido o sustituido; o una fracción heterocíclica insustituida o sustituida;

en donde Ar representa un radical aromático carbocíclico insustituido o sustituido;

R_1 es el elemento $-C(=O)-R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-C(=O)-NR_4R_5$, $-S(O)_m-R_3$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, siendo **m** en cada caso el entero 0, 1, ó 2, o R_1 es Z;

R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste en $-CN$, $-OR_3$, $-COR_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-C(=O)-NR_4R_5$, $-N(R_4)(R_5)$, $-S(O)_mR_3$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, y $-NR_3-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, siendo **m** en cada caso el entero 0, 1, ó 2, ó R_2 es Z;

en donde, en cada caso, independientemente unos de otros:

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en: (i) cicloalquilo monocíclico insustituido o sustituido, o cicloalquenilo

monocíclico insustituido o sustituido, (ii) un radical aromático carbocíclico insustituido o sustituido, o un radical heterocíclico insustituido o sustituido;

R_3 representa independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo insustituido o sustituido, cicloalquenilo insustituido o sustituido; en la fracción de cicloalquilo, cicloalquil-alquilo insustituido o sustituido; en la fracción de cicloalquenilo, cicloalquenil-alquilo insustituido o sustituido; un radical aromático carbocíclico insustituido o sustituido, un radical heterocíclico insustituido o sustituido; o, en la fracción de arilo, aralquilo insustituido o sustituido;

R_4 y R_5, independientemente uno del otro, representan hidrógeno, alquilo, alquilo que está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, $-N(R_4)(R_5)$, $-C(=O)-O-R_3$, $-C(=O)-NR_4R_5$, $-S(O)_m-R_3$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, cicloalquilo insustituido o sustituido, cicloalquenilo insustituido o sustituido, y un radical heterocíclico insustituido o sustituido; ó R_4 y R_5, independientemente uno del otro, representan cicloalquilo insustituido o sustituido, cicloalquenilo insustituido o sustituido, o un radical aromático carbocíclico insustituido o sustituido, o un radical heterocíclico insustituido o sustituido;

R_4 y R_5 son juntos alquileno insustituido o sustituido, o alquileno insustituido o sustituido que está interrumpido por O, NR_3', ó S; R_3' es R_3 ó $-C(=O)-OR_3$; y

en donde, en el caso de los radicales R_4 y R_5 en relación con R_1, R_4 y R_5 representan hidrógeno;

m es el entero 0, 1, ó 2;

X es CR_6 ó N, e Y es N; ó X es N, e Y es CR_6;

R_6 es hidrógeno, halógeno, NO_2, CN, OH, alquilo, alcoxi-alquilo, hidroxi-alquilo, halo-alquilo, alcoxilo, alcoxi-alcoxilo, halo-alcoxilo, $-C(=O)-R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-N(R_4)(R_5)$, $-C(=O)-NR_4R_5$, $-S(O)_m-R_3$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, $-NR_3-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, siendo **m** en cada caso el entero 0, 1, ó 2; alcanoílo, cicloalquilo insustituido o sustituido, cicloalquenilo insustituido o sustituido; en la fracción de arilo, aralquilo insustituido o sustituido; y en la fracción de heterociclilo, heterociclil-alquilo insustituido o sustituido; y

en donde el cicloalquilo sustituido o el cicloalquenilo sustituido está cada uno de los cuales sustituido por uno o más sustituyentes seleccionado a partir del grupo que consiste en alquilo, alcoxilo, $-C(=O)-O-R_3$, $-C(=O)-NR_4R_5$, $-N(R_4)(R_5)$, cicloalquil-alquilo, un radical aromático carbocíclico insustituido o sustituido, un radical heterocíclico insustituido o sustituido; en la fracción de arilo, aralquilo insustituido o sustituido; y en la fracción de heterociclilo, heterociclil-alquilo insustituido o sustituido; y

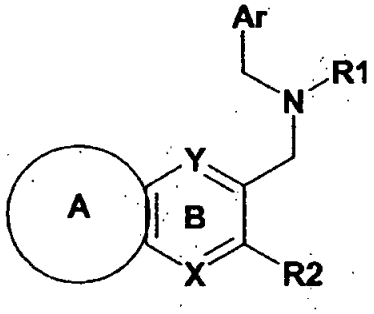
en donde un radical aromático carbocíclico, o un radical aromático heterocíclico, o un radical heterocíclico, en la fracción de arilo es aralquilo insustituido o sustituido, en la fracción de heterociclilo es heterociclil-alquilo insustituido o sustituido; o los anillos A ó Ar, independientemente uno del otro, están insustituidos o

sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, NO_2, CN, OH, alquilo, alcoxi-alquilo, hidroxi-alquilo, halo-alquilo, alcoxilo, alcoxi-alcoxilo, halo-alcoxilo, $-C(=O)-R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-N(R_4)(R_5)$, $-C(=O)-NR_4R_5$, $-S(O)_m-R_3$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, $-NR_3-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, y alcanoílo, siendo **m** en cada caso el entero 0, 1, ó 2; y cicloalquilo insustituido o sustituido, cicloalquenilo insustituido o sustituido; en la fracción de arilo, aralquilo insustituido o sustituido, y en la fracción de heterociclilo, heterociclil-alquilo insustituido o sustituido;

en forma libre o en forma de sal,

a un proceso para la preparación de estos compuestos, al uso de estos compuestos, y a preparaciones farmacéuticas que contienen el compuesto (I) en forma libre o en la forma de una sal, en especial una sal farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, la presente invención se refiere a los compuestos novedosos de la Fórmula (I):



(I),

en donde:

el anillo A, que está templado al anillo B, representa un radical aromático carbocíclico insustituido o sustituido; o un radical aromático heterocíclico insustituido o sustituido;

en donde Ar representa un radical aromático carbocíclico insustituido o sustituido;

R_1 es el elemento $-C(=O)-R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-C(=O)-NR_4R_5$, $-S(O)_m-R_3$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, siendo **m** en cada caso el entero 0, 1, ó 2, o R_1 es Z;

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en: (i) cicloalquilo monocíclico insustituido o sustituido, o cicloalquenilo monocíclico insustituido o sustituido, (ii) un radical aromático carbocíclico insustituido o sustituido, o un radical heterocíclico insustituido o sustituido;

R_3 representa independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo insustituido o sustituido, cicloalquenilo insustituido o sustituido; en la fracción de cicloalquilo, cicloalquil-alquilo insustituido o sustituido; en la fracción de cicloalquenilo, cicloalquenil-alquilo insustituido o sustituido; un radical aromático carbocíclico insustituido o sustituido, un radical heterocíclico insustituido o sustituido; o, en la fracción de arilo, aralquilo insustituido o sustituido;

R_4 y R_5, independientemente uno del otro, representan hidrógeno, alquilo que está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en cicloalquilo insustituido o sustituido, cicloalquenilo insustituido o sustituido, y un radical heterocíclico insustituido o sustituido;

R_7 y R_8, independientemente uno del otro, representan cicloalquilo insustituido o sustituido, cicloalquenilo insustituido o

sustituido, o un radical aromático carbocíclico insustituido o sustituido, o un radical heterocíclico insustituido o sustituido; o

R_4 y R_5 son juntos alquileno insustituido o sustituido, o alquileno insustituido o sustituido que está interrumpido por O, NR_3', ó S; R_3' es R_3 ó $-C(=O)-OR_3$; y

m es el entero 0, 1, ó 2;

X es CR_6 ó N, e Y es N; ó X es N, e Y es CR_6;

R_6 es hidrógeno, halógeno, NO_2, CN, OH, alquilo, alcoxi-alquilo, hidroxi-alquilo, halo-alquilo, alcoxilo, alcoxi-alcoxilo, halo-alcoxilo, $-C(=O)-R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-N(R_4)(R_5)$, $-C(=O)-NR_4R_5$, $-S(O)_m-R_3$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, $-NR_3-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, siendo **m** en cada caso el entero 0, 1, ó 2; alcanoílo, cicloalquilo insustituido o sustituido, cicloalquenilo insustituido o sustituido; en la fracción de arilo, aralquilo insustituido o sustituido; y en la fracción de heterociclilo, heterociclil-alquilo insustituido o sustituido; y

en donde el cicloalquilo sustituido, o el cicloalquenilo sustituido, o el alquileno sustituido, está cada uno de los cuales sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo, alcoxilo, $-C(=O)-O-R_3$, $-C(=O)-N$(alquil)(alquilo), -N(alquil)(alquilo), $H_2N-C(=O)-$, $H_2N-C(=O)$-alquilo--, formilo, formil-alquilo--, cicloalquil-alquilo, un radical aromático carbocíclico, un radical heterocíclico, aralquilo, y heterociclil-alquilo; y

en donde un radical aromático carbocíclico, o un radical aromático heterocíclico, o un radical heterocíclico, en la fracción de

arilo es aralquilo insustituido o sustituido, en la fracción de heterociclilo es heterociclil-alquilo insustituido o sustituido; o los anillos A ó Ar, independientemente uno del otro, están insustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, NO_2, CN, OH, alquilo, alcoxi-alquilo, hidroxi-alquilo, halo-alquilo, alcoxilo, alcoxi-alcoxilo, halo-alcoxilo, $-C(=O)-R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-N(R_4)(R_5)$, $-C(=O)-NR_4R_5$, $-S(O)_m-R_3$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, $-NR_3-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, y alcanoílo, siendo **m** en cada caso el entero 0, 1, ó 2; y cicloalquilo insustituido o sustituido, cicloalquenilo insustituido o sustituido; en la fracción de arilo, aralquilo insustituido o sustituido, y en la fracción de heterociclilo, heterociclil-alquilo insustituido o sustituido;

en forma libre o en forma de sal, o una sal de los mismos.

Los compuestos (I) se pueden presentar como sales, en particular como sales farmacéuticamente aceptables. Si los compuestos (I) tienen, por ejemplo, cuando menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. Los compuestos (I) que tengan cuando menos un grupo ácido, también pueden formar sales con bases. También se incluyen las sales que sean inadecuadas para usos farmacéuticos pero que se puedan emplear, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos (I) libres o sus sales farmacéuticamente aceptables. En vista de la estrecha relación entre el compuesto novedoso en la forma libre y en la forma de sus sales, en el texto precedente y más adelante, los compuestos libres o sus sales pueden también ser entendidos de una manera

correspondiente y conveniente, para significar las sales o el compuesto libre correspondiente.

Las sales son en especial las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la Fórmula (I), o en general las sales de cualquiera de los intermediarios mencionados en la presente, en donde no se excluyan las sales por razones químicas que entenderá fácilmente la persona experta. Se pueden formar cuando haya grupos formadores de sales presentes, tales grupos básicos o ácidos, que pueden existir en una forma disociada cuando menos parcialmente, por ejemplo, en un intervalo de pH de 4 a 10 en soluciones acuosas, o se pueden aislar especialmente en una forma sólida, en especial cristalina.

Estas sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de base, de preferencia con bases orgánicas o inorgánicas, a partir de los compuestos de la Fórmula (I), o cualquiera de los intermediarios mencionados en la presente, con un grupo carboxilo ácido, en especial las sales farmacéuticamente aceptables. Los iones de metales adecuados a partir de bases inorgánicas son, por ejemplo, los metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como las sales de sodio, potasio, magnesio, o calcio. Las bases orgánicas adecuadas son, por ejemplo, las sales de amonio con amoniaco o con aminas orgánicas adecuadas, tales como mono-aminas terciarias, por ejemplo trietil-amina ó tri-(2-hidroxi-etil)-amina, o bases heterocíclicas, por ejemplo N-etil-piperidina ó N,N'-dimetil-piperazina.

En la presencia de radicales positivamente cargados, tales amino, también se pueden formar sales con ácidos. Estas sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, de preferencia con ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos carboxílico, fosfónico, sulfónico, o sulfámico, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroxi-maleico, ácido metil-maleico, ácido benzoico, ácido metan- ó etan-sulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido 2-naftalen-sulfónico, ácido 1,5-naftalen-disulfónico, ácido N-ciclohexil-sulfámico, ácido N-metil-, N-etil-, ó N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.

Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, un compuesto de la Fórmula (I), o cualquiera de los intermediarios mencionados en la presente, también puede formar sales internas.

Para propósitos de aislamiento o purificación de los compuestos de la Fórmula (I), o en general para cualquiera de los intermediarios mencionados en la presente, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean las sales

farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres de la Fórmula (I) (donde sea aplicable, comprendidos en las preparaciones farmacéuticas), y por consiguiente, éstas son las preferidas cuando menos en el caso de los compuestos de la Fórmula (I).

En vista de la estrecha relación entre los compuestos y los intermediarios en forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos o las sales de los mismos, cualquier referencia a los "compuestos", "materiales de partida", e "intermediarios", anteriormente en la presente y más adelante en la presente, en especial a los compuestos de la Fórmula (I), se debe entender que se refiere también a una o más sales de los mismos, o una mezcla de un compuesto libre, intermediario, o material de partida correspondiente y una o más sales del mismo, cada uno de los cuales pretende incluir también cualquier solvato, precursor metabólico tal como éster o amida del compuesto de la Fórmula (I), o sal de cualquiera o más de los mismos, como sea apropiado y conveniente, y si no se menciona explícitamente de otra manera. Se pueden obtener diferentes formas de cristal, y entonces, también se incluyen.

Para los propósitos de interpretar esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, siempre que sea apropiado, los términos utilizados en el singular también incluirán al plural, y *viceversa*.

Las definiciones generales utilizadas anteriormente y más

adelante, a menos que se definan de una manera diferente, tienen los siguientes significados:

Si no se define de otra manera, alquilo como un radical o como parte de un radical, es en especial alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, de preferencia alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Alquilo es de cadena recta o ramificada (una, o si se desea y es posible, más veces), que tiene hasta 20 átomos de carbono, y es más preferiblemente alquilo de 1 a 7 átomos de carbono. El término "inferior" o "de 1 a 7 átomos de carbono", define una fracción con hasta e incluyendo máximo 7, en especial hasta e incluyendo máximo 4 átomos de carbono, siendo esta fracción de cadena ramificada (una o más veces) o recta, y estando enlazada por medio de un átomo de carbono terminal o no terminal. Inferior o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, es pentilo normal, hexilo normal, o heptilo normal, o de preferencia alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial como metilo, etilo, propilo normal, propilo secundario, butilo normal, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario.

Arilo insustituido o sustituido (radical aromático carbocíclico) de preferencia es una fracción de arilo mono- ó poli-cíclica, en especial mono-cíclica, bi-cíclica, o tri-cíclica, con 6 a 22 átomos de carbono, especialmente fenilo o naftilo, y está insustituida o sustituida por una o más, en especial 1 a 3 fracciones, de preferencia independientemente seleccionadas a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metilo, alquenilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquinilo de 1 a 7 átomos de

142

carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como trifluoro-metilo, halógeno, en especial flúor, cloro, bromo, o yodo, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxilo, feniloxilo, naftiloxilo, fenil-, ó naftil-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenil- ó naftil-alcanoiloxilo de 1 a 7 átomos de carbono, amino, N-mono- ó N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, naftilo, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, naftil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono, y/o fenil- o naftil-alcanoílo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, carboxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-carbonilo, fenoxi-carbonilo, naftiloxi-carbonilo, fenil-alquiloxilo de 1 a 7 átomos de carbono-carbonilo, naftil-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-carbonilo, carbamoílo, N-mono- ó N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, naftilo, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y/o naftil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-carbonilo, ciano, sulfo, sulfamoílo, N-mono- ó N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenilo, naftilo, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y/o naftil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-sulfonilo, nitro y heterociclilo, en especial morfilinilo. Un radical aromático carbocíclico es, en particular, fenilo, bifenililo, o naftilo. Bifenililo es, por ejemplo, 4-bifenililo, y también un 2- ó 3-bifenililo. Naftilo es 1- ó 2-naftilo.

Un radical heterocíclico es, en particular, un hetero-arilo que es un sistema de anillo monocíclico o bicíclico, o policíclico fusionado, de 5 a 14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados

143

a partir de N, O, ó S. De preferencia, el heteroarilo es un sistema de anillo de 5 a 10 miembros. Un radical aromático heterocíclico puede ser mono-, di-, tri-, ó poli-cíclico, de preferencia mono-, di-, ó tri-cíclico, más preferiblemente mono- ó bi-cíclico. Un radical heterocíclico también puede ser un heteroarilo parcial o completamente saturado.

Un radical heterocíclico es en particular un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros insustituido o sustituido que tiene 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en N, S, y O.

Un radical heterocíclico es en particular un anillo heterocíclico benzo-fusionado insustituido o sustituido que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en N, S, y O, estando el anillo heterocíclico saturado, o teniendo uno o dos dobles enlaces.

Los grupos heteroarilo típicos incluyen 2- ó 3-tienilo, 2- ó 3-furilo, 2- ó 3-pirrolilo, 2-, 4-, ó 5-imidazolilo, 3-, 4-, ó 5-pirazolilo, 2-, 4-, ó 5-tiazolilo, 3-, 4-, ó 5-isotiazolilo, 2-, 4-, ó 5-oxazolilo, 3-, 4-, ó 5-isoxazolilo, 3- ó 5-1,2,4-triazolilo, 4- ó 5-1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3-, ó 4-piridilo, 3- ó 4-piridazinilo, 3-, 4-, ó 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, 2-, 4-, ó 5-pirimidinilo.

Un radical aromático heterocíclico también es un grupo en donde un anillo hetero-aromático está fusionado con uno o más anillos de arilo, cicloalifáticos, o de heterociclilo, en donde el radical o el punto de unión está sobre el anillo hetero-aromático. Los

ejemplos no limitantes incluyen, pero no se limitan a, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 7-indazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, ó 8-purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, ó 9-quinolizinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ó 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ó 8-isoquinolilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, ó 8-ftalazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, ó 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, ó 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ó 8-cinolinilo, 2-, 4-, 6-, ó 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ó 8-4aH-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, ó 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ó 9-carbolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, ó 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ó 9-acridinilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ó 9-perimidinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, ó 10-fenantrolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, ó 9-fenazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, ó 10-fenotiazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, ó 10-fenoxazinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, ó 10-bencisoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, ó tieno-[2,3-b]-furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, ó 10-7H-pirazino-[2,3-c]-carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, ó 7-2H-furo-[3,2-b]-piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, u 8-5H-pirido-[2,3-d]-o-oxazinilo, 1-, 3-, ó 5-1H-pirazolo-[4,3-d]-oxazolilo, 2-, 4-, ó 54H-imidazo-[4,5-d]-tiazolilo, 3-, 5-, u 8-pirazino-[2,3-d]-piridazinilo, 2-, 3-, 5-, ó 6-imidazo-[2,1-b]-tiazolilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, ó 9-furo-[3,4-c]-cinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10-, u 11-4H-pirido-[2,3-c]-carbazolilo, 2-, 3-, 6-, ó 7-imidazo-[1,2-b]-[1,2,4]-triazinilo, 7-benzo-[b]-tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ó 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ó 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 4-, 5-, 6-, ó 7-benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, ó 9-benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-,u 11-1H-

pirrolo-[1,2-b]-[2]-benzazapinilo. Los grupos heteroarilo fusionados típicamente incluyen, pero no se limitan a, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-,u 8-isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, ó 7-indolilo, 2-, 3-, 4-, 5, 6-, ó 7-benzo-[b]-tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ó 7-benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ó 7-bencimidazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, ó 7-benzotiazolilo.

Un radical monocíclico y de 5 y 6 miembros apropiado, que tiene hasta cuatro heteroátomos idénticos o diferentes, tales como átomos de nitrógeno, oxígeno, o azufre, de preferencia 1, 2, 3, ó 4 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre. Los radicales de heteroarilo de 5 miembros apropiados son, por ejemplo, los radicales de monoaza-, diaza-, triaza-, tetra-aza-, mono-oxa-, ó mono-tia-arilo cíclico, tales como pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, y tienilo, mientras que los radicales de 6 miembros apropiados adecuados son en particular piridilo y pirimidilo. Los radicales aromáticos apropiados son los radicales que pueden estar mono-sustituidos o poli-sustituidos, por ejemplo di- ó tri-sustituidos, por ejemplo por radicales idénticos o diferentes.

Pirrolilo es, por ejemplo, 2-, ó 3-pirrolilo. Pirazolilo es 3- ó 4-pirazolilo. Imidazolilo es 2- ó 4-imidazolilo. Triazolilo es, por ejemplo, 1,3,5-1H-triazol-2-ilo ó 1,3,4-triazol-2-ilo. Tetrazolilo es, por ejemplo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo. Furilo es 2- ó 3-furilo, y tienilo es 2-, ó 3-tienilo, mientras que el piridilo adecuado es 2-, 3-, ó 4-piridilo. Se prefieren 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo ó 1,3,4-triazol-2-ilo.

Un anillo heterocíclico benzo-fusionado que tiene uno ó dos heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en N, S, y O, y estando el anillo heterocíclico saturado, o teniendo 1 ó 2 dobles enlaces es, por ejemplo, indol, quinolina, indolina, o tetrahidro-isoquinolina.

Un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en N, S, y O, es en particular un tetrazol sustituido, triazol sustituido, tal como metil-triazol, una pirimidina sustituida, o un pirazol sustituido, tal como metil-pirazol. Otros comprenden piridina sustituida, triazina sustituida, imidazol, oxazol, tiazol. Un sustituyente preferido es alquilo, tal como metilo.

Un sistema de anillo monocíclico o bicíclico o policíclico fusionado de 5 a 14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, ó S, también está parcial o completamente saturado.

Se prefiere un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros de heteroarilo parcial o completamente saturado que tenga 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos seleccionados a partir del grupo que consiste en N, S, y O, y es, por ejemplo, un radical de pirrolina, un radical de pirrolidina, un radical de dihidro- ó tetrahidro-tienilo, un radical de dihidro- ó tetrahidro-furano, un radical de dihidro- ó tetrahidro-piridina, un radical de imidazolina ó imidazolidina, un radical de pirazolina o pirazolidina, un radical de tiazolina o tiazolidina, un radical de oxazolina u oxazolidina, un radical de dihidro- ó tetrahidro-

piridina ó -piperidina, o un radical de dihidro- ó tetrahidro-pirano. Los radicales N-heterocíclicos de 5 a 6 miembros preferidos, por ejemplo, están enlazados por medio del átomo de nitrógeno, en especial un radical de pirrolidin-1-ilo.

Un radical heterocíclico está insustituido o sustituido por uno o más, por ejemplo 2 ó 3 sustituyentes. Se prefieren los radicales C-sustituidos correspondientes.

Cicloalquilo es, por ejemplo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, y es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo. Se prefieren ciclopentilo y ciclohexilo.

Cicloalquenilo es, por ejemplo, cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono, y es, por ejemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y cicloheptenilo. Se prefieren ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Halo ó halógeno es de preferencia flúor, cloro, bromo, o yodo, más preferiblemente flúor, cloro, o bromo.

Halo-alquilo es, por ejemplo, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y es en particular halo-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como trifluoro-metilo, 1,1,2-trifluoro-2-cloro-etilo ó -cloro-metilo. El halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono preferido es trifluoro-metilo.

Aralquilo es, por ejemplo, arilo carbocíclico-alquilo, de preferencia fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como bencilo ó 2-fenetilo.

Alcoxilo es, por ejemplo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, y

es, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propiloxilo normal, isopropiloxilo, butiloxilo normal, isobutiloxilo, butiloxilo secundario, butiloxilo terciario, y también incluye los radicales correspondientes de pentiloxilo, hexiloxilo, y heptiloxilo. Se prefiere alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono.

Alcanoílo es, por ejemplo, alcanoílo de 2 a 7 átomos de carbono, y es, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, o pivaloílo. Se prefiere alcanoílo de 2 a 5 átomos de carbono, en especial acetilo.

Alquileno sustituido es alquileno de 2 a 7 átomos de carbono sustituido, o alquileno de 2 a 7 átomos de carbono sustituido que además está interrumpido por O, N, ó S. Este alquileno puede estar sustituido, por ejemplo, por alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, por alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, por carboxilo, por alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-carbonilo, por cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, o por cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono que está templado o unido al alquileno en una forma espiro.

Alcoxi-alquilo puede ser lineal o ramificado. El grupo alcoxilo de preferencia comprende de 1 a 4, y en especial 1 ó 2 átomos de carbono, y el grupo alquilo de preferencia comprende 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos son metoxi-metilo, 2-metoxi-etilo, 3-metoxi-propilo, 4-metoxi-butilo, 5-metoxi-pentilo, 6-metoxi-hexilo, etoxi-metilo, 2-etoxi-etilo, 3-etoxi-propilo, 4-etoxi-butilo, 5-etoxi-pentilo, 6-etoxi-hexilo, propiloxi-metilo, butiloxi-metilo, 2-propiloxi-

etilo, y 2-butiloxi-etilo.

Modalidades preferidas de acuerdo con la invención

Los grupos de las modalidades preferidas de la invención mencionados más adelante no deben considerarse como exclusivos, y en su lugar, por ejemplo, con el objeto de reemplazar las expresiones de símbolos generales con definiciones más específicas, las partes de estos grupos de compuestos se pueden intercambiar utilizando las definiciones dadas anteriormente, o se pueden omitir, como sea apropiado, y se pueden introducir las definiciones más específicas, independientemente unas de otras, e independientemente de, o junto con, una o más definiciones más específicas diferentes, por otras expresiones o símbolos más generales.

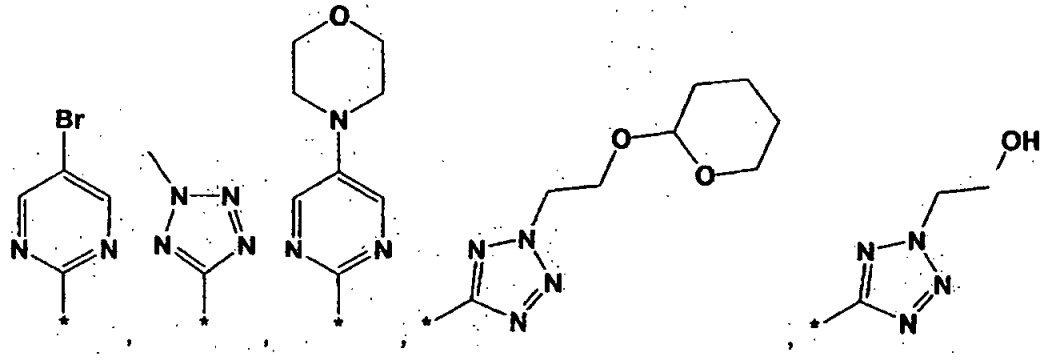
Un anillo A preferido es el anillo benzo que está insustituido o sustituido por uno o más, tal como 2 ó 3 sustituyentes. Los sustituyentes preferidos del anillo A se seleccionan a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metilo, halógeno, en especial flúor, cloro, bromo o yodo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxilo, N-mono- ó N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, N-mono- ó N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-carbonilo, carboxilo, ciano, o heterociclilo, en especial morfilinilo. Los sustituyentes más preferidos sobre el anillo A se seleccionan a partir del grupo que consiste en S, Cl, Br, OMe, Me, CN, CO_2H, NMe_2, $C(=O)NMe_2$, y morfilina.

Otro anillo A preferido es el anillo de quinolina que está insustituido o sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metilo, halógeno, en especial flúor, cloro, bromo, o yodo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, en especial metoxilo, N-mono- ó N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino, N-mono- ó N,N-di-(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)-amino-carbonilo, carboxilo, ciano, y heterociclilo, en especial morfilinilo. Los sustituyentes más preferidos sobre el anillo A se seleccionan a partir del grupo que consiste en F, Cl, Br, OMe, Me, CN, CO_2H, NMe_2, $C(=O)NMe_2$, y morfilina, etc.

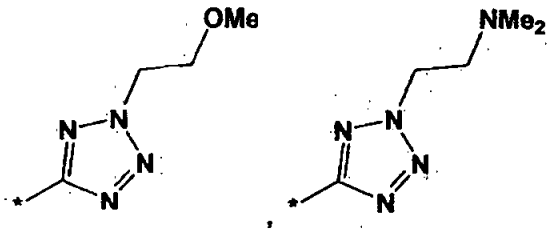
Otro anillo A preferido es el anillo de pirrol, que está insustituido o sustituido por uno o más, tal como 2 ó 3 sustituyentes. Un sustituyente preferido sobre el anillo A es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, tal como metilo.

El Ar preferido es fenilo sustituido por 1 ó 2 sustituyentes. Los sustituyentes preferidos son halógeno y halo-alquilo, tales como Cl y CF_3.

Los ejemplos particularmente preferidos para R_1 son:

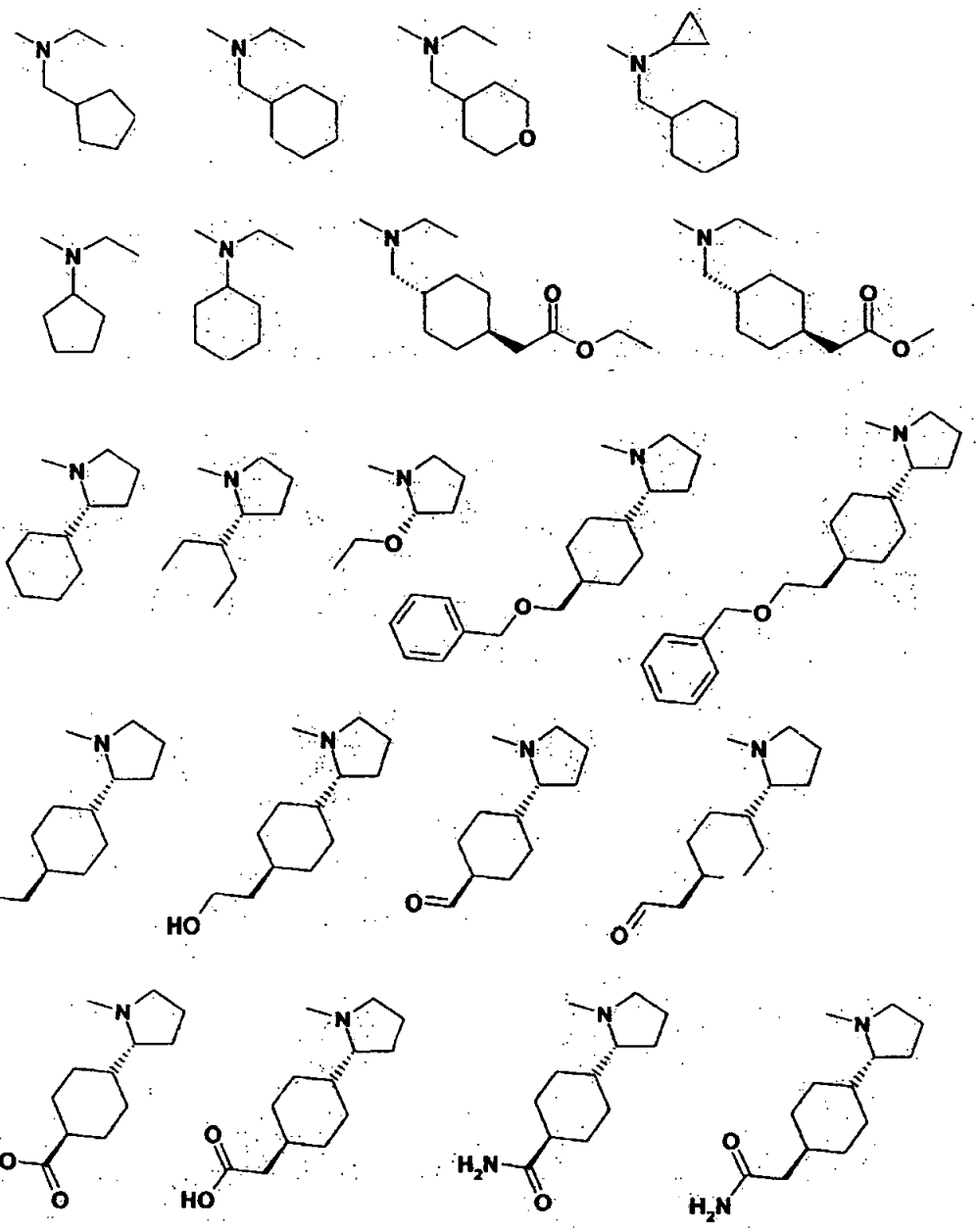


151



Más preferiblemente, R_1 es 2-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-2H-tetrazol-5-ilo.

Los ejemplos particularmente preferidos para R_2 son:



El X preferido es N.

El Y preferido es CH.

Como se utiliza en la presente, el término "un", "uno", "el", y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (en especial en el contexto de las reivindicaciones), se deben interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en la presente, o que sea claramente contradicho por el contexto. La mención de intervalos de valores en la presente, pretende meramente servir como un método resumido para referirse individualmente a cada valor separado que caiga dentro del intervalo. A menos que se indique de otra manera en la presente, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si fuera individualmente mencionado en la presente. Todos los métodos descritos en la presente se pueden llevar a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que sea indicado de otra manera en la presente, o a menos que sea claramente contradicho de otra manera por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o el lenguaje de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado en la presente, pretende meramente iluminar mejor la invención, y no presenta una limitación sobre el alcance de la invención reivindicada de otra manera. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse para indicar que cualquier elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de la invención.

Las extensas investigaciones farmacológicas han demostrado

que los inhibidores de proteína de transferencia de colesteril-éster, en particular los compuestos I y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, tienen una pronunciada selectividad para inhibir la CETP (proteína de transferencia de colesteril-éster). La proteína de transferencia de colesteril-éster están involucrada en el metabolismo de cualquier lipoproteína en los organismos vivos, y tiene un importante papel en el sistema de transferencia inversa del colesterol. Es decir, la proteína de transferencia de colesteril-éster ha llamado la atención como un mecanismo para prevenir la acumulación de colesterol en las células periféricas, y para prevenir la arterioesclerosis. De hecho, con respecto a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), que tienen un importante papel en este sistema de transferencia inversa del colesterol, un número de investigaciones epidemiológicas han demostrado que una disminución en el CE (colesteril-éster) de las lipoproteínas de alta densidad en la sangre, es uno de los factores de riesgo de las enfermedades de las arterias coronarias. También se ha aclarado que la actividad de la proteína de transferencia de colesteril-éster varía dependiendo de la especie de animal, en donde la arterioesclerosis debida a la carga de colesterol es difícilmente inducida en los animales con una actividad más baja, e inversamente, es fácilmente inducida en los animales con una actividad más alta, y que la hiper-HDL-emia e hipo-LDL (lipoproteína de baja densidad)-emia, son inducidas en el caso de la deficiencia de la proteína de transferencia de colesteril-éster, haciendo de esta manera difícil el desarrollo de arterioesclerosis,

que a su vez conduce al reconocimiento del significado de las lipoproteínas de alta densidad en la sangre, así como del significado de la proteína de transferencia de colesteril-éster que media la transferencia del colesteril-éster en las lipoproteínas de alta densidad hacia las lipoproteínas de baja densidad de la sangre. Aunque se han hecho muchos intentos en los años recientes por desarrollar un fármaco que inhiba esta actividad de la proteína de transferencia de colesteril-éster, todavía no se ha desarrollado un compuesto que tenga una actividad satisfactoria.

El efecto inhibidor de la proteína de transferencia de colesteril-éster de los compuestos de la presente invención, se puede demostrar utilizando modelos de prueba conocidos por una persona experta en la técnica pertinente, por ejemplo, los siguientes modelos de prueba:

(1) Preparación de pro-apolipoproteína AI humana (pro-apoAI)

El ADNc de la pro-apoAI humana (número de acceso de NCBI: NM_000039) se clona a partir del ADNc de hígado humano Quick-Clone^{MR} (Clontech, CA), y se inserta en un vector pET28a (Novagen, Alemania) para la expresión bacteriana. La proteína expresada como una proteína de fusión con la marca-6xHis en el término N en BL-21 Gold (DE3) (Stratagene, CA), se purifica utilizando el Quelante HITrap (GE Healthcare, CT).

(2) Preparación de microemulsión donadora

Se prepara la microemulsión que contiene pro-apoAI como una partícula donadora siguiendo los reportes anteriores (*J. Biol. Chem.*,

280:14918-22). Se disuelven trioleato de glicerilo (62.5 nanogramos, Sigma, MO), 3-sn-fosfatidil-colina (583 nanogramos, Wako Pure Chemical Industries, Japón), y colesterilo BODIPY® FL C_{12} (250 nanogramos, Invitrogen, CA) en 1 mililitro de cloroformo. La solución se evapora, y luego se remueve el solvente residual al vacío durante más de 1 hora. La mezcla de lípido seca se disuelve en 500 microlitros del regulador de ensayo (tris-HCl 50 nM (pH de 7.4) conteniendo NaCl 150 mM y EDTA 2 mM), y se sonica a 50°C con una micropunta (MICROSON^{MR} ULTRASONIC CELL DISRUPTOR, Misonix, Farmingdale, NY) a una potencia de salida de 006 durante 2 minutos. Después de la sonicación, la solución se enfría a 40°C, se agrega a 100 microgramos de pro-apoAI humana, y se sonica a una potencia de salida de 004 durante 5 minutos a 40°C. La solución, la microemulsión BODIPY-CE como una molécula donadora, se almacena a 4°C después de la filtración a través de un filtro de PVDF de 0.45 micras.

(3) Ensayo de actividad de CETP *in vitro* en plasma humano

Las muestras de plasma humano EDTA de hombres sanos se adquieren en New Drug Development Research Center, Inc. La solución donadora se prepara mediante una dilución de la microemulsión donadora con regulador de ensayo. Se agregan plasma humano (50 microlitros), regulador de ensayo (35 microlitros), y el compuesto de prueba disuelto en sulfóxido de dimetilo (1 microlitro) a cada pozo de una placa de fondo plano negra, de media área, de 96 pozos. La reacción se inicia mediante la

adición de la solución donadora (14 microlitros) a cada pozo. Se miden las intensidades de fluorescencia cada 30 minutos a 37°C con una longitud de onda de excitación de 485 nanómetros y una longitud de emisión de 535 nanómetros. La actividad de CETP (FI/minuto) se define como los cambios de la intensidad de fluorescencia desde 30 hasta 90 minutos. El valor IC_{50} se obtiene mediante la ecuación logística (Y = fondo + (parte superior-fondo)/(x/IC_{50})^inclinación de la cresta) utilizando el software Origin, versión 7.5 SR3. Los compuestos de la Fórmula I exhiben una actividad inhibidora con un valor IC_{50} en el intervalo de aproximadamente 0.001 a 100 μM, en especial de 0.01 a 10 μM.

(4) Efectos sobre los niveles de HDL en plasma en el hámster

Se investigan los efectos de los compuestos sobre el nivel de colesterol-HDL en hámsteres mediante el método reportado anteriormente, con algunas modificaciones (Eur, J. Pharmacol. 466 (2003) 147-154). En breve, los hámsteres sirios machos (SLC, Shizuoka, Japón) se alimentan con una dieta alta en colesterol durante dos semanas. Luego, a los animales se les dosifica individualmente con el compuesto suspendido en una solución de carboxi-metil-celulosa. Se miden los niveles de colesterol-HDL utilizando un kit comercialmente disponible (Wako Pure Chemical, Japón), después de la precipitación de las lipoproteínas que contienen la apoliproteína B (apoB), con polietilenglicol 6000 al 13 por ciento. Los compuestos elevan más del 5 por ciento el nivel de colesterol-HDL, comparándose con el control.

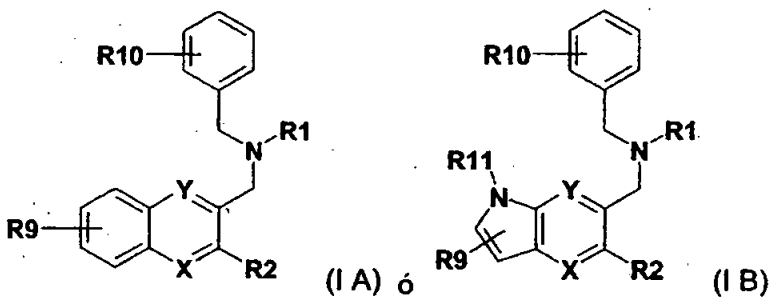
Los compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen una actividad inhibidora de CETP superior en mamíferos (por ejemplo, humano, mono, bovino, caballo, perro, gato, conejo, y similares), y se pueden utilizar como inhibidores de la actividad de CETP. En adición, utilizando la actividad inhibidora de CETP superior de un compuesto de la presente invención o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, los compuestos de la presente invención son útiles como agentes farmacéuticos efectivos para la profilaxis o el tratamiento de, o la demora de progreso para superar, las enfermedades en donde esté involucrada la CETP (por ejemplo, hiperlipidemia, arterioesclerosis, ateroesclerosis, vasculopatía periférica, dislipidemia, hiper-beta-lipoproteinemia, hipo-alfa-lipoproteinemia, hiper-colesterolemia, hiper-trigliceridemia, hiper-colesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, vasculopatía coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto de miocardio, embolia, vasculopatía periférica, lesión por reperfusión, restenosis por angioplastía, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones vasculares diabéticas, obesidad, o endotoxemia, etc.), en particular como agentes profilácticos o terapéuticos para hiperlipidemia o enfermedades arterioescleróticas, y también para el tratamiento de infección (o embrionación de huevo) de esquistosoma.

Un aspecto adicional de la presente invención es el uso de un

158

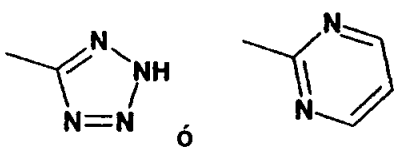
inhibidor de CETP para la profilaxis o el tratamiento de, o demora de progreso para superar, una enfermedad seleccionada a partir del grupo que consiste en insuficiencia cardíaca coronaria, arteriopatía coronaria, vasculopatía coronaria, infarto de miocardio, embolia, vasculopatía periférica, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, insuficiencia cardíaca congestiva, y lesión por reperfusión.

La presente invención de preferencia se refiere a un compuesto de la Fórmula (IA) ó (IB):



en donde X es N, e Y es CH ó N;

R_1 es un anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste en:



que en cada caso está insustituido ó N- ó C-sustituido por un sustituyente seleccionado a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-, $(R_4)(R_5)$N-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-, $-N(R_4)(R_5)$,

y fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste en $-C(=O)R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-N(R_4)(R_5)$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, y $-NR_3-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, siendo **m** en cada caso el entero 0, 1, ó 2; ó R_2 es Z;

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en: (i) cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido, o cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido, y (ii) un radical de fenilo carbocíclico, naftilo o bifenililo insustituido o sustituido, o pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, dihidro- ó tetrahidro-tienilo, dihidro- ó tetrahidro-furanilo, dihidro- ó tetrahidro-piridinilo, imidazolinilo o imidazolidinilo, pirazolinilo o pirazolidinilo, tiazolinilo o tiazolidinilo, oxazolinilo u oxazolidinilo, dihidro- ó tetrahidro-piridinilo o -piperidinilo, o dihidro- ó tetrahidro-piranilo insustituidos o sustituidos;

R_3 representa independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido, cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido; en la fracción de cicloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido; en la fracción de cicloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido; fenilo o naftilo insustituido o sustituido, un radical

160

aromático heterocíclico insustituido o sustituido; o en la fracción de arilo, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido;

R_4 y R_5, independientemente uno del otro, representan alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, estando este alquilo de 1 a 7 átomos de carbono sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en cicloalquilo insustituido o sustituido, cicloalquenilo insustituido o sustituido, y un radical heterocíclico insustituido o sustituido;

en donde el cicloalquilo sustituido, o el cicloalquenilo sustituido, o el alquileno sustituido, está cada uno de los cuales sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo, alcoxilo, -C(=O)-O-R_3, -C(=O)-N(alquil)(alquilo), -N(alquil)(alquilo), H_2N-C(=O)-, H_2N-C(=O)-alquilo--, formilo, formil-alquilo--, cicloalquil-alquilo, un radical aromático carbocíclico, un radical heterocíclico, aralquilo, y heterociclil-alquilo; ó

R_9 y R_{10}, independientemente uno del otro, son hidrógeno, halógeno, NO_2, CN, OH, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, naftil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piridil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenil-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, naftil-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, piridil-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono,

cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, carboxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-carbonilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-$S(O)_m$-, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono- $S(O)_m$-, naftil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono- $S(O)_m$-, piridil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono- $S(O)_m$-, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, y alcanoil-(oxilo) de 2 a 7 átomos de carbono; siendo **m** en cada caso el entero 0, 1, ó 2, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono; en la fracción de fenilo, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido; y en la fracción de piridilo, piridil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido; y

en donde un radical de cicloalquilo, un radical de cicloalquenilo, un radical aromático carbocíclico, un radical heterocíclico, o un radical aromático heterocíclico correspondiente, está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, o alcoxilo;

en donde **p** es 0, ó 1, ó 2, ó 3;

en donde **n** es 0, ó 1, ó 2, ó 3;

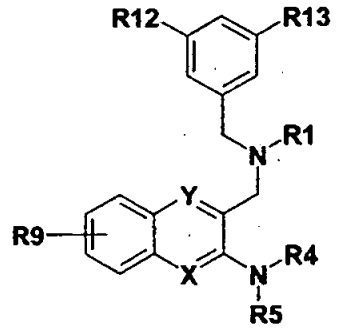
R_{11} es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

el sustituyente unido en Z, independientemente unos de otros, es hidrógeno o uno o más sustituyentes seleccionados a partir del

grupo que consiste en halógeno, OH, NH_2, carbonilo (=O), alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-, cicloalquiloxilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-, fenil-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-, carboxi-, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-carbonil-, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono- $S(O)_m$-, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono- $S(O)_m$-, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-, y alcanoílo de 2 a 7 átomos de carbono-, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, fenil-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, hidroxi-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, hidroxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, formil-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, formil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, carboxi-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, carboxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, $H_2NC(=O)$-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, $H_2NC(=O)$-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-; o una sal del mismo.

163

La presente invención se refiere más preferiblemente a un compuesto de la Fórm1ula (IC):



(IC),

en donde X es N, e Y es CH ó N;

R_1 es 2-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-2H-tetrazol-5-ilo;

el elemento -N(R_4)(R_5) es pirrolidin-1-ilo, que está sustituida por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-metilo-, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-metilo-, hidroxi-alquilo de 1 a 2 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, formil-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, formil-alquilo de 1 a 2átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, HO_2C-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, HO_2C-alquilo de 1 a 2 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, $H_2NC(=O)$-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, ó $H_2NC(=O)$-alquilo de 1 a 2 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-;

R_9 es 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de hidrógeno, -CN, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)(alquilo de 1 a 7

(64

átomos de carbono-)amina, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o halógeno;

R_{12} y R_{13}, independientemente uno del otro, son halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o también halógeno;

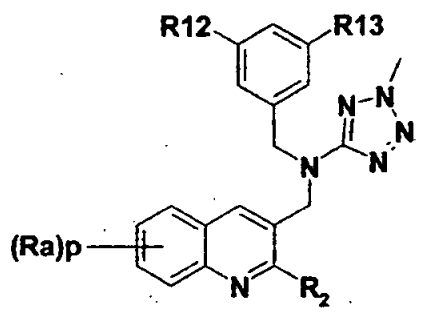
en donde **p** es 0, ó 2, ó 3; o

R_4 es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, ó cicloalquilo 8de 3 a 5 átomos de carbono)-; y

R_5 es cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono)-alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono)-, el cual está opcionalmente sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados a partir de hidroxilo, alcoxilo, HO_2C-, HO_2C-alquilo (de 1 a 3 átomos de carbono)-, hidroxi-alquilo (de 1 a 3 átomos de carbono)-, alcoxilo-(de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo-, ó alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonil-alquilo (de 1 a 3 átomos de carbono)-;

o una sal del mismo.

En una modalidad, la presente invención se refiere al compuesto de la Fórmula (II):



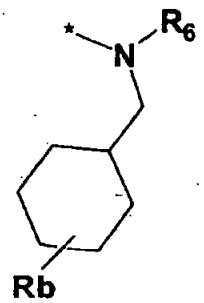
(II)

en donde **p** es 0, ó 1, ó 2;

Ra es halógeno, o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

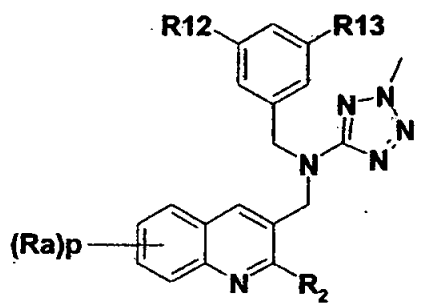
R_{12} y R_{13} son independientemente halógeno o halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

R_2 es de la Fórmula (III):



en donde R_6 es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)- ó cicloalquilo (de 3 a 5 átomos de carbono)-; Rb es $-(CH_2)_n-Rc$; **n** es 0, ó 1, ó 2, ó 3; Rc es carboxilo, hidroxilo, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo; o una sal del mismo. De preferencia, **n** es 0, Rc es hidroxilo o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono). También de una manera preferible, **n** es 1, ó 2, ó 3, Rc es carboxilo, hidroxilo, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo.

En otra modalidad, la presente invención se refiere al compuesto de la Fórmula (II):



(II)

en donde **p** es 0, ó 1, ó 2;

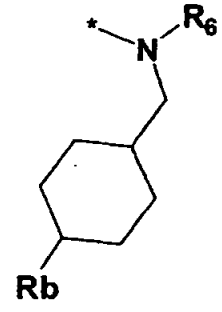
Ra es halógeno, o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o

166

halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

R_{12} y R_{13} son independientemente halógeno o halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

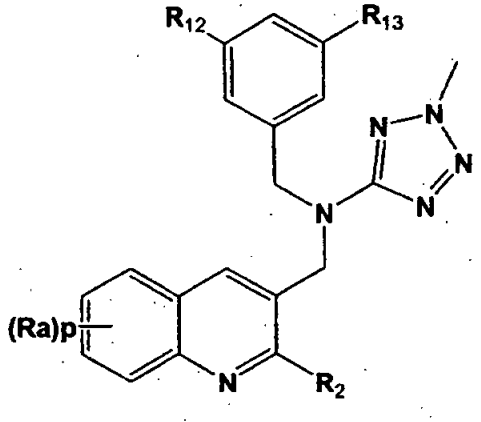
R_2 es de la Fórmula (IIIA):



(IIIA)

en donde R_6 es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)- ó cicloalquilo (de 3 a 5 átomos de carbono)-; Rb es $-(CH_2)_n-Rc$; **n** es 0, ó 1, ó 2, ó 3; Rc es carboxilo, hidroxilo, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo; o una sal del mismo. De preferencia, **n** es 0, Rc es hidroxilo o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono). También de una manera preferible, **n** es 1, ó 2, ó 3; Rc es carboxilo, hidroxilo, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo.

En otra modalidad, la presente invención se refiere al compuesto de la Fórmula (II):



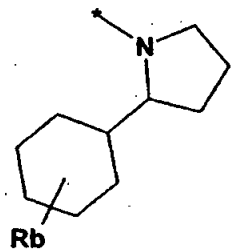
(II)

en donde **p** es 0, ó 1, ó 2, ó 3;

Ra es halógeno, o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

R_{12} y R_{13} son independientemente halógeno o halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

R_2 es de la Fórmula (IV):

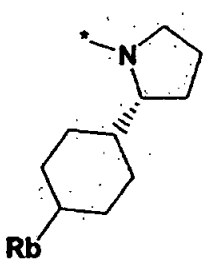


(IV)

en donde Rb es $-(CH_2)_n-Rc$; **n** es 0, ó 1, ó 2, ó 3; Rc es carboxilo, hidroxilo, formilo, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $H_2NC(=O)-$, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo, o halo-alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo; o una sal del mismo.

En otra modalidad, la presente invención se refiere al compuesto de la Fórmula (II),

en donde R_2 es de la Fórmula (IVA):



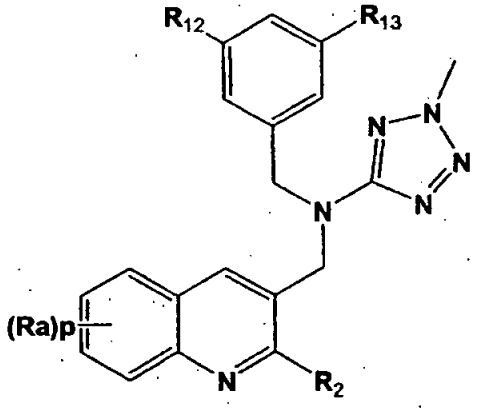
(IVA)

en donde Rb es $-(CH_2)_n-Rc$; **n** es 0, ó 1, ó 2, ó 3; Rc es carboxilo, hidroxilo, formilo, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $H_2NC(=O)-$, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo, o halo-

alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo; o una sal del mismo.

En otra modalidad, la presente invención se refiere al compuesto de la Fórmula (II), en donde R_2 es de la Fórmula (IVA), **p** es 1 ó 2; Ra es halógeno; R_{12} y R_{13} son halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono); Rb es $-(CH_2)_n-Rc$, en donde **n** es 0 ó 1; Rc es carboxilo, o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo, o halo-alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo; o una sal farmacéuticamente aceptable.

En otra modalidad, la presente invención se refiere al compuesto de la Fórmula (II):



(II)

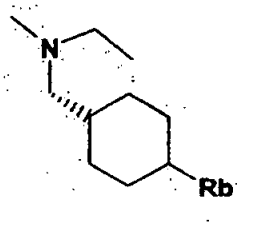
en donde **p** es 0, ó 1, ó 2;

Ra es halógeno, o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

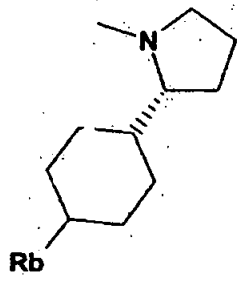
R_7 y R_8 son independientemente halógeno o halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

R_2 se selecciona a partir de la Fórmula (III) ó (IV):

164



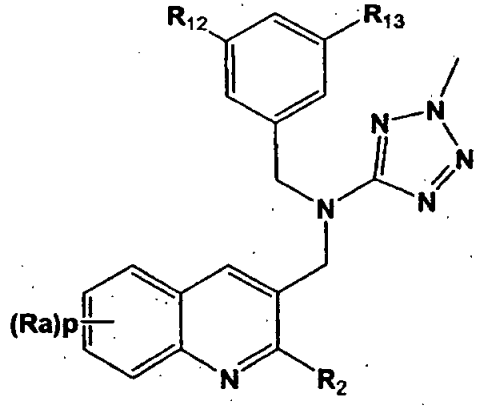
(III).



(IV);

en donde Rb es $-(CH_2)_n-C(O)-O-Rc$; **n** es 1, ó 2, ó 3; Rc es hidrógeno, H_2N-, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono).

En otra modalidad, la presente invención se refiere al compuesto de la Fórmula (II):



(II)

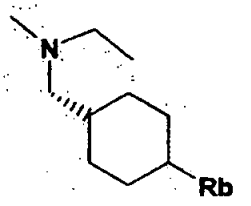
en donde **p** es 0, ó 1, ó 2;

Ra es halógeno, o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

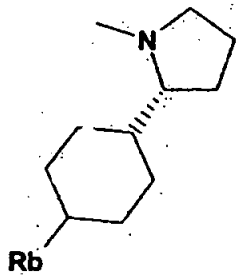
R_7 y R_8 son independientemente halógeno o halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

R_2 se selecciona a partir de la Fórmula (III) ó (IV):

170



(III).



(IV);

en donde Rb es $-(CH_2)_n-C(O)-O-Rc$; **n** es 0, ó 1,ó 2, ó 3; Rc es hidrógeno, H_2N-, alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono).

Todavía en otra modalidad, la invención se refiere en particular a los compuestos novedosos mostrados en los Ejemplos, y a los modos de preparación descritos en los mismos.

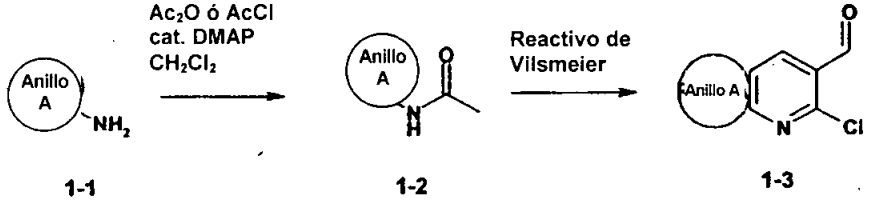
Abreviaturas:

Ac: Acetilo, AcOEt: Acetato de etilo, AIBN: 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo, BOP: Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetil-amino)-fosfonio, BPO: peróxido de benzoílo, n-BuLi: n-butil-litio, DCC: N,N-diciclohexil-carbodi-imida, DHP: 3,4-dihidro-2H-pirano, DIPEA: N,N-di-isopropil-etil-amina, DMAP: 4-N,N-dimetil-amino-piridina, mCPBA: Ácido m-cloro-perbenzoico, EtOH: Etanol, EDC: N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida, HATU: , Hex: n-hexano, KOt-Bu: Terbutóxido de potasio, $LiAlH_4$: Hidruro de litio y aluminio, MeOH: Metanol, Ms: Metan-sulfonilo, $NaBH_4$: Tetraborohidruro de sodio, NBS: N-bromo-succinimida, $POCl_3$: Oxicloruro de fósforo (III), sat.: Saturado, TEA: Trietil-amina, THF: Tetrahidrofurano, Ms: Metan-sulfonilo, DMF: N,N-dimetil-formamida, TFA: Ácido trifluoro-acético, UPLC: Cromatografía de líquidos de

ultra-desempeño.

La invención se refiere a procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención. La preparación de los compuestos de la Fórmula (I) o sales de los mismos, comprende, por ejemplo, los siguientes esquemas generales:

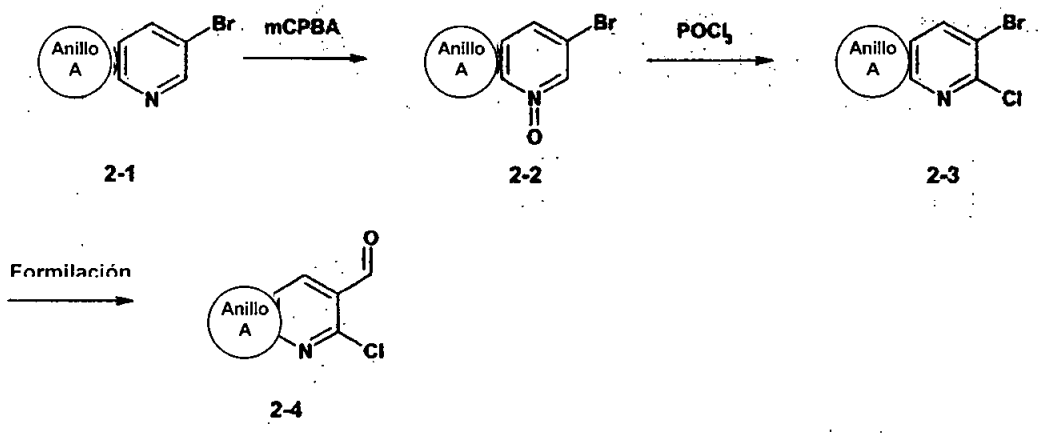
Esquema 1



1-1 1-2 1-3

Los intermediarios 1-1, 1-2, y 1-3 utilizados en la presente invención, se pueden adquirir o preparar como se muestra en el Esquema 1. Las aril-aminas 1-1 apropiadamente sustituidas, en donde el anillo A es como se define en la presente o en las reivindicaciones, se pueden tratar con anhídrido acético (Ac_2O) o cloruro de acetilo (AcCl) y una cantidad catalítica de 4-N,N-dimetil-amino-piridina (DMAP) en CH_2Cl_2, para proporcionar los intermediarios 1-2 correspondientes. La ciclación tipo Vilsmeier de los intermediarios 1-2 mediante el tratamiento con cloruro de fosforilo ($POCl_3$) en N,N-dimetil-formamida, puede dar los intermediarios 1-3 correspondientes [ver, por ejemplo: Meth-Cohn y colaboradores, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1 1520 (1981)].

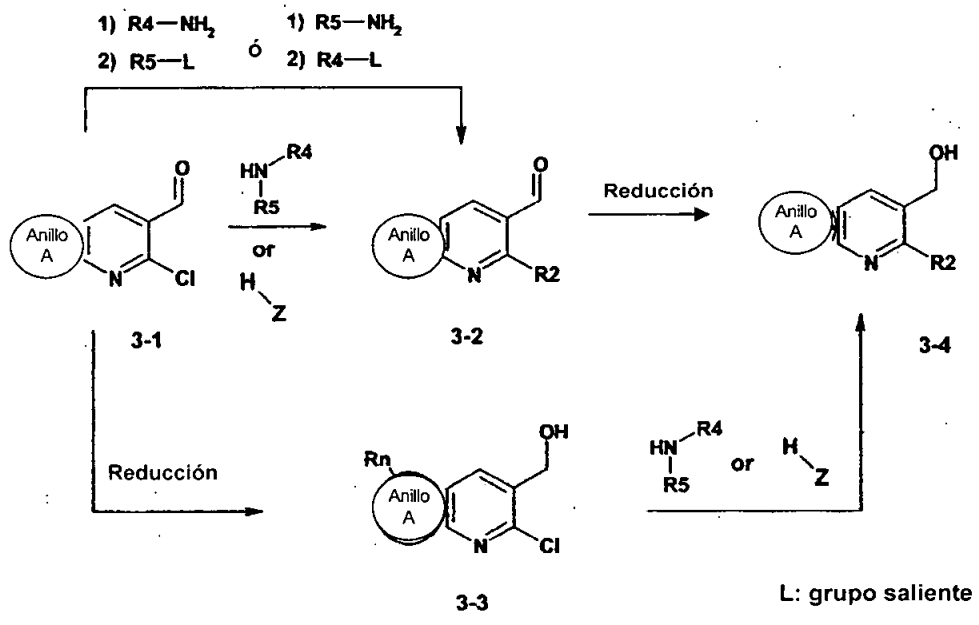
Esquema 2



Los intermediarios 2-1, 2-2, 2-3, y 2-4 utilizados en la presente invención, se pueden adquirir o preparar como se muestra en el Esquema 2. Los bromuros de arilo 2-1 apropiadamente sustituidos, en donde el anillo A es como se define en la presente o en las reivindicaciones, se pueden tratar con un reactivo oxidante, tal como ácido m-cloro-perbenzoico (*m*-CPBA), o similar, en un solvente apropiado, tal como CH_2Cl_2 o similar, para proporcionar los intermediarios 2-2 correspondientes. La cloración de los intermediarios 2-2 mediante el tratamiento con cloruro de fosforilo ($POCl_3$) puede proporcionar los intermediarios 2-3 correspondientes [ver, por ejemplo: Grig-Alexa y colaboradores, *Synlett* 11, 2000 (2004)]. La formilación de los intermediarios 2-3 se puede llevar a cabo con n-BuLi y N,N-dimetil-formamida, para dar los intermediarios 2-4 correspondientes. De una manera alternativa, la formilación se puede llevar a cabo con monóxido de carbono y formato de sodio o hidrógeno en la presencia de un catalizador de paladio [ver, por

ejemplo: Okano y colaboradores, *Bull. Chem. Soc. Jap.* 67, 2329 (1994)].

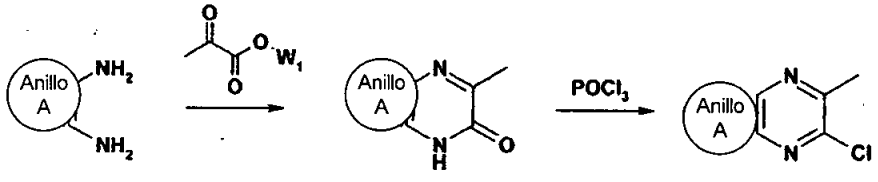
Esquema 3



Los intermediarios 3-1 de la presente invención, en donde el anillo A es como se define en la presente o en las reivindicaciones, se pueden adquirir o preparar de acuerdo con el procedimiento ilustrado en los Esquemas 1 y 2. La reacción de acoplamiento entre los cloruros de arilo 3-1 apropiadamente sustituidos y las aminas [$(R_4)(R_5)NH$] ó H-Z apropiadamente sustituidas, en donde el anillo A, R_4, R_5, y Z son como se definen en la presente o en las reivindicaciones, en la presencia de una base apropiada, tal como trietil-amina (TEA), carbonato de potasio (K_2CO_3), o similar, en un solvente apropiado, tal como tetrahidrofurano (THF), tolueno, tolueno/agua, puede dar los intermediarios 3-2 correspondientes, en donde el anillo A, R_2, Z, R_4, y R_5 son como se definen en la presente

o en las reivindicaciones. De una manera alternativa, los intermediarios 3-2 se pueden preparar mediante el tratamiento del 3-1 con una amina apropiada [R_4-NH_2 ó R_5-NH_2], seguido por alquilación con un reactivo apropiado [R_5-L ó R_4-L (L: grupo saliente, tal como halógeno, -OMs, etc.)]. La reducción de los aldehídos 3-2 con un reactivo reductor, tal como borohidruro de sodio o similar, en metanol o etanol o similar, puede dar los alcoholes 3-4 correspondientes. De una manera alternativa, el cloruro 3-1 se puede reducir con un reactivo reductor, tal como borohidruro de sodio o similar, seguido por aminación con una amina apropiadamente sustituida [R_4)(R_5)NH] ó H-Z, para los alcoholes 3-4 correspondientes.

Esquema 4

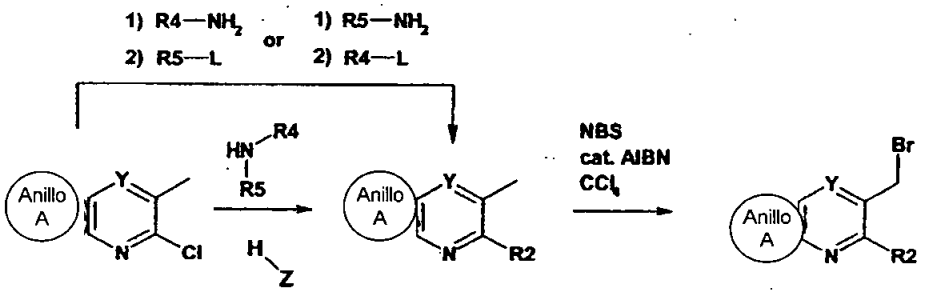


4-1 **4-2** **4-3**

W1: hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Los intermediarios 4-1, 4-2, ó 4-3 utilizados en la presente invención, en donde el anillo A es como se define en la presente o en las reivindicaciones, se pueden adquirir o preparar como se muestra en el Esquema 4. [Ver, por ejemplo: Katou y colaboradores, *Heterocycles*, 52, 911 (2000)].

Esquema 5

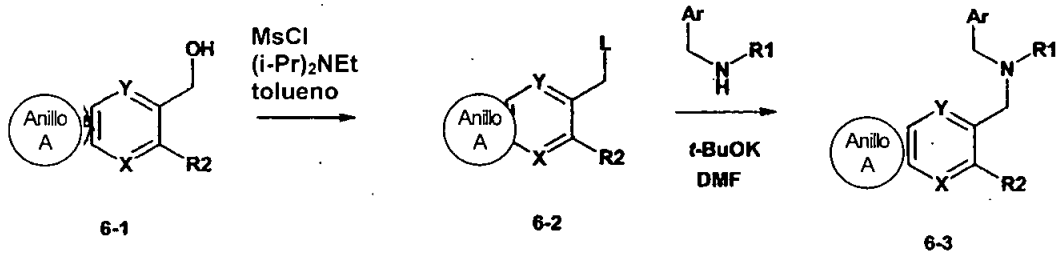


5-1 5-2 5-3

Los intermediarios 5-1 de la presente invención, en donde el anillo A e Y son como se definen en la presente o en las reivindicaciones, se pueden adquirir o preparar de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el Esquema 4. La reacción de acoplamiento entre los cloruros de arilo 5-1 apropiadamente sustituidos y las aminas [$(R_4)(R_5)NH$] ó H-Z apropiadamente sustituidas, en donde el anillo A, R_4, R_5, y Z son como se definen en la presente o en las reivindicaciones, en la presencia de una base apropiada, tal como trietil-amina (TEA), carbonato de potasio (K_2CO_3), o similar, en un solvente apropiado, tal como tetrahidrofurano (THF), tolueno, tolueno/agua, puede dar los intermediarios 5-2 correspondientes, en donde el anillo A, R_2, e Y son como se definen en la presente o en las reivindicaciones. De una manera alternativa, los intermediarios 5-2 se pueden preparar mediante el tratamiento del 5-1 con una amina apropiada [R_4-NH_2 ó R_5-NH_2], seguido por alquilación con un reactivo apropiado [R_5-L ó R_4-L (L: grupo saliente, tal como halógeno, -OMs, etc.)]. La

halogenación de los intermediarios 5-2 con reactivos halogenantes, tales como N-bromo-succinimida o similar, en la presencia de una cantidad catalítica de 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo (AIBN) o peróxido de benzoílo (BPO) en CCl_4, puede dar los haluros de bencilo 5-3 correspondientes.

Esquema 6

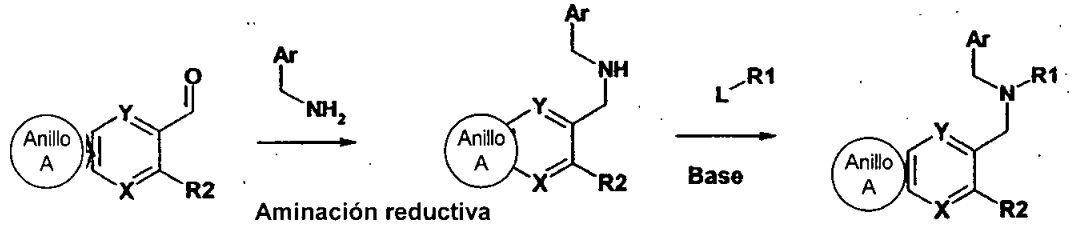


L: grupo saliente.

Los compuestos 6-3 de la presente invención, en donde el anillo A, Ar, R_1, R_2, X, e Y son como se definen en la presente o en las reivindicaciones, se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el Esquema 6, intermediarios 6-1 y 6-2 (L: grupo saliente, tal como halógeno, -OMs, etc.) de la presente invención, en donde el anillo A, R_2, X, e Y son como se definen en la presente o en las reivindicaciones, se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos ilustrados en el Esquema 3 y en el Esquema 5, respectivamente. El alcohol 6-1 apropiadamente sustituido se puede tratar con cloruro de tionilo o cloruro de metan-sulfonilo, o similar, con o sin una base, tal como trietil-amina y N,N-di-isopropil-etil-amina o similar, en un solvente tal como tetrahidrofurano o tolueno, para proporcionar los intermediarios 6-2 correspondientes. De una manera alternativa, los intermediarios 6-2 se pueden

preparar mediante el tratamiento del 6-1 con tetrabromuro de carbono y trifenil-fosfina en un solvente apropiado, tal como dicloro-metano o similar. El grupo saliente preferido es bromuro o cloruro, pero también puede ser yoduro, mesilato, tosilato, o similar. Los intermediarios 6-2 se pueden tratar con una amina apropiada [Ar-CH_2-)(R_1)NH], en donde Ar y R_1 son como se definen en la presente o en las reivindicaciones, y una base, tal como terbutóxido de potasio o similar, en solventes tales como N,N-dimetil-formamida o tetrahidrofurano o similar, para dar los productos de acoplamiento 6-3 correspondientes.

Esquema 7



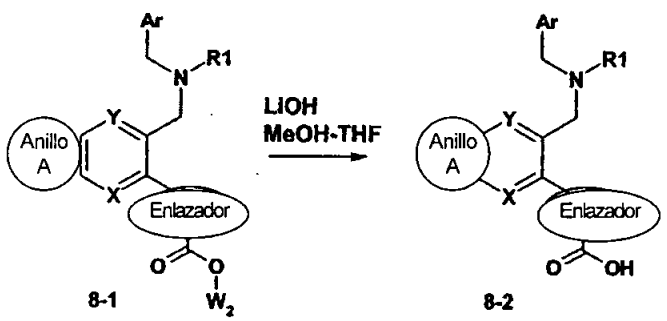
7-1 7-2 7-3

L: Grupo saliente.

Los compuestos 7-3 de la presente invención, en donde el anillo A, Ar, R_1, R_2, X e Y son como se definen en la presente, o en las reivindicaciones, se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el Esquema 7. Los intermediarios 7-1 de la presente invención, en donde el anillo A, R_2, X, e Y son como se definen en la presente o en las reivindicaciones, se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el Esquema 3. El aldehído 7-1 apropiadamente sustituido se puede tratar con la aril-

metil-amina sustituida en la presencia de un reactivo reductor, tal como borohidruro de sodio, ciano-borohidruro de sodio, triacetoxi-borohidruro de sodio, o similar, y un ácido, tal como ácido acético, ácido trifluoro-acético, o similar, en metanol, etanol, CH_2Cl_2, 1,2-dicloro-etano, o similar, para proporcionar los intermediarios 7-2 correspondientes. De una manera alternativa, los intermediarios 7-2 se pueden preparar mediante el tratamiento con bencil-amina y una cantidad catalítica de ácido, tal como ácido p-toluen-sulfónico o similar, en tolueno, para dar la imina correspondiente, seguido por reducción de la imina resultante utilizando un reactivo reductor, tal como borohidruro de sodio. Los compuestos 7-2 se pueden convertir hasta los compuestos 7-3 mediante el tratamiento con un R_1-L apropiado, tal como cloruro de acilo, cloruro de alcoxi-carbonilo, cloro-piridina sustituida, cloro-piridina, cloro-pirimidina sustituida, o similar, en un solvente apropiado, tal como tolueno, tetrahidrofurano, N,N-dimetil-formamida, o similar, en la presencia de una base apropiada, tal como carbonato de potasio, trietil-amina, hidruro de sodio, bis-(trimetil-silil)-amida de potasio, o similar.

Esquema 8

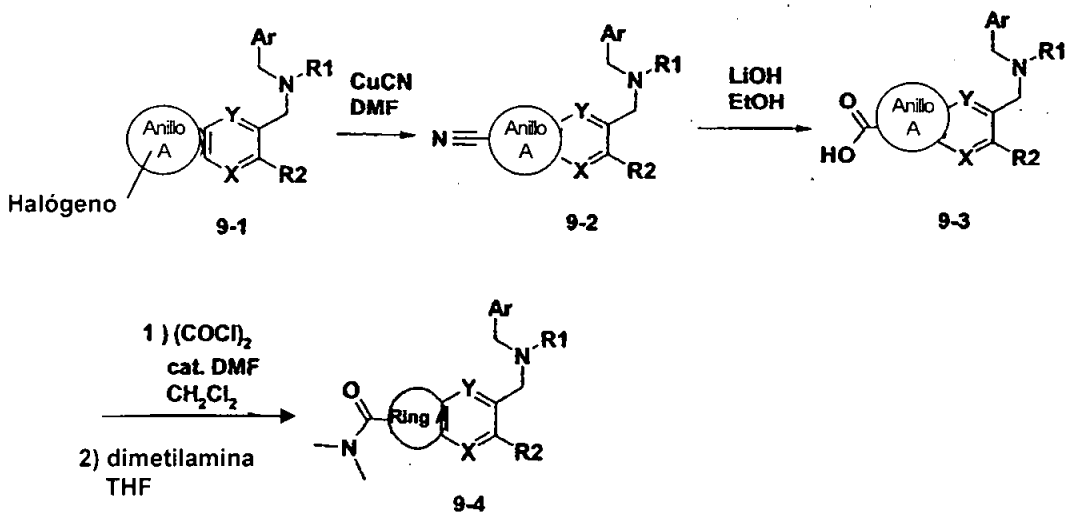


W2: alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Los compuestos 8-2 de la presente invención, en donde el anillo A, Ar, R_1, X, e Y son como se definen en la presente o en las reivindicaciones, y en donde el -(enlazador)-CO_2H se describe en R_2 [por ejemplo, -N(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono-CO_2H)], se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el Esquema 8.

Los compuestos 8-1 de la presente invención, en donde el anillo A, Ar, R_1, X, e Y son como se definen en la presente o en las reivindicaciones, y en donde W_2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento ilustrado en los Esquemas 6 ó 7. Los intermediarios 8-1 se pueden tratar con una base, tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o similar, en un solvente apropiado, tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, o similar, para proporcionar los ácidos carboxílicos 8-2 correspondientes.

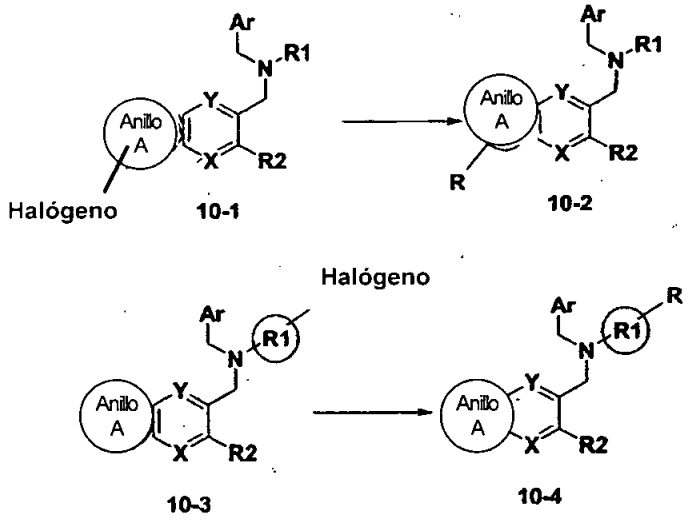
Esquema 9



Los compuestos 9-2, 9-3, y 9-4 de la presente invención, en donde el anillo A, Ar, R_1, R_2, X, e Y son como se definen en la presente o en las reivindicaciones, se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el Esquema 9. Los compuestos 9-1 de la presente invención, en donde el anillo A, Ar, R_1, R_2, X, e Y son como se definen en la presente o en las reivindicaciones, y en donde el halógeno de preferencia es yodo o bromo, se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos ilustrados en los Esquemas 6 ó 7. Los compuestos 9-1 se pueden tratar con CuCN en N,N-dimetil-formamida a temperatura elevada, para proporcionar los compuestos 9-2 correspondientes. De una manera alternativa, los nitrilos 9-2 se pueden preparar mediante la reacción de acoplamiento entre los compuestos 9-1 y KCN en la presencia de CuI y una sal de paladio (II), o en la presencia de ciertos complejos de cobre o níquel. Los ácidos carboxílicos 9-3 se pueden preparar mediante el tratamiento del 9-2 con hidróxido de litio, hidróxido de sodio, o similar, en un solvente apropiado, tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, o similar. La cloración de los ácidos carboxílicos 9-3 se puede llevar a cabo con cloruro de oxalilo y una cantidad catalítica de N,N-dimetil-formamida en un solvente apropiado, tal como CH_2Cl_2, o con cloruro de tionilo en un solvente apropiado, tal como tolueno. La aminación subsecuente con una amina, tal como dimetil-amina en tetrahidrofurano o similar, proporciona las amidas 9-4. De una manera alternativa, las amidas 9-4 se pueden preparar mediante la aminación con una amina en la presencia de un reactivo de

acoplamiento, tal como DCC, EDC, BOP, HATU, o similar, en un solvente apropiado, tal como CH_2Cl_2, tetrahidrofurano, o similar.

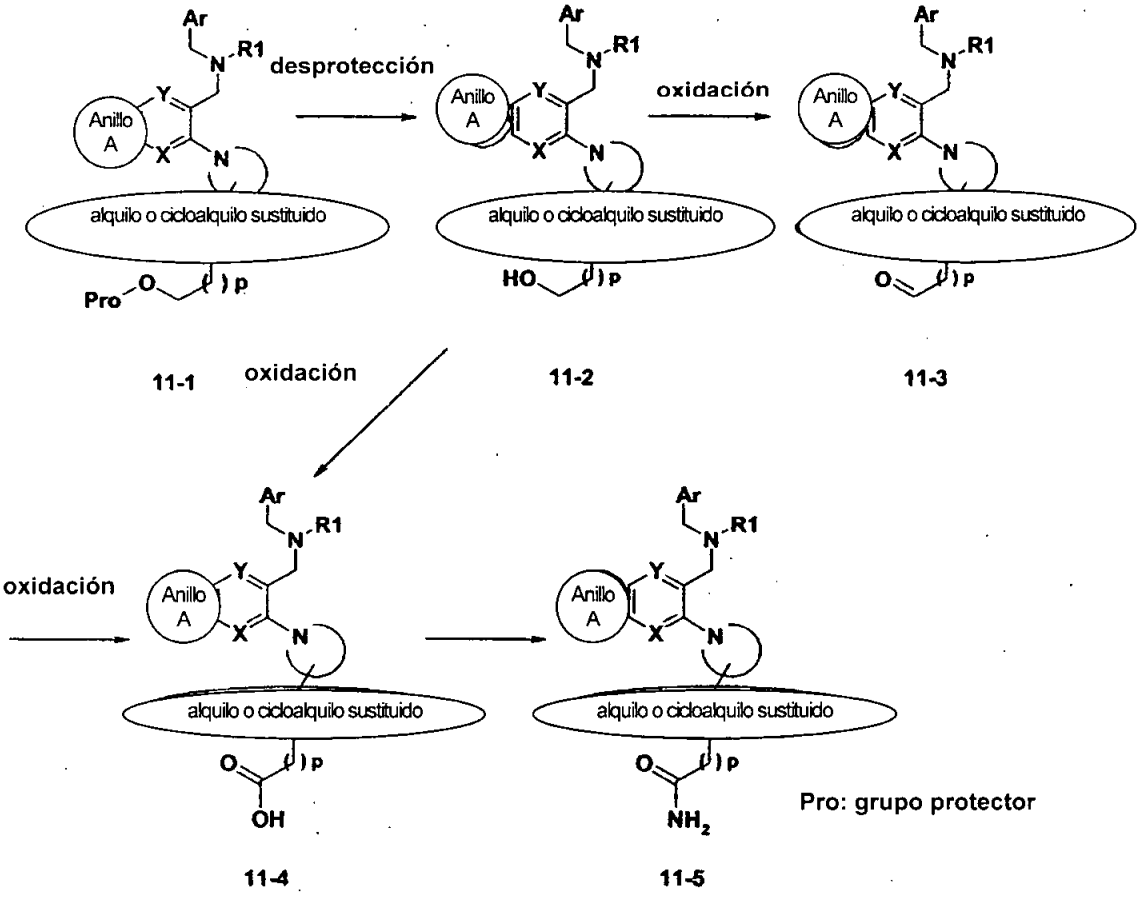
Esquema 10



Los compuestos 10-2 ó 10-4 de la presente invención, en donde Ar, R_1, R_2, X, e Y son como se definen en la presente o en las reivindicaciones, y en donde R es alquilo, alcoxilo, dialquil-amina, o amina cíclica, se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el Esquema 10. Los compuestos 10-1 ó 10-3 de la presente invención, en donde Ar, R_1, R_2, X, e Y son como se definen en la presente o en las reivindicaciones, y en donde el halógeno es de preferencia yodo o bromo, se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos ilustrados en los Esquemas 6 ó 7. La reacción de acoplamiento entre los compuestos 10-1 ó 10-3 y un alcohol apropiado, amina, o reactivo de Grignard de alquilo, se puede llevar a cabo en la presencia de una base, tal como NaOt-Bu, KOt-Bu, o similar, un catalizador de paladio o níquel, y un ligando, tal como 2-

(diterbutil-fosfino)-bifenilo, o similar, en un solvente apropiado, tal como tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, o similar, a temperatura elevada, para proporcionar los productos de acoplamiento 10-2 ó 10-4 correspondientes.

Esquema 11



Los compuestos 11-2, 11-3, 11-4, y 11-5 de la presente invención, en donde Ar, R_1, R_4, R_5, X, e Y son como se definen en la presente o en las reivindicaciones, y **p** es un entero como se define en la presente o en las reivindicaciones, se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento ilustrado en el Esquema 11. Los compuestos 11-1 de la presente invención, en donde Ar, R_1, R_4, R_5,

X, e Y son como se definen en la presente o en las reivindicaciones, y **p** es un entero como se define en la presente o en las reivindicaciones, se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos ilustrados en los Esquemas 6 ó 7. La desprotección de los compuestos 11-1 (Pro: un grupo protector apropiado para el alcohol, tal como bencilo, tetrahidro-piranilo, o similar) de acuerdo con los métodos descritos en Peter G., M. Wuts, y Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª Edición, Wiley, y las referencias citadas en el mismo, puede proporcionar los alcoholes 11-2. Los compuestos 11-2 se pueden convertir hasta los aldehídos 11-3 ó los ácidos carboxílicos 11-4, mediante la oxidación con un reactivo oxidante, tal como PCC, PDC, $KMnO_4$, o mediante oxidación de Swern, oxidación de Dess-Martin, oxidación TEMPO, o similar, en un solvente apropiado. Los aldehídos 11-3 también se pueden convertir hasta los ácidos carboxílicos 11-4, mediante oxidación con un reactivo oxidante, tal como $KMnO_4$, o por medio de oxidación con clorito de sodio (por ejemplo, $NaClO_2/NaH_2PO_4$/2-metil-2-buteno), oxidación TEMPO, o similar, en un solvente apropiado. El tratamiento de los ácidos carboxílicos 11-4 con NH_4Cl en la presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como DCC, EDC, BOP, HATU, o similar, y una base, tal como trietil-amina o similar, en un solvente apropiado, tal como CH_2Cl_2, tetrahidrofurano, o similar, puede proporcionar las amidas 11-5. De una manera alternativa, los ácidos carboxílicos 11-4 se pueden convertir hasta los cloruros de ácido mediante la reacción con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo,

o similar, en un solvente apropiado, tal como tolueno, CH_2Cl_2, o similar, seguido por la reacción con amoniaco en un solvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, CH_2Cl_2, o similar, para dar las amidas 11-5.

En vista de la estrecha relación entre el compuesto novedoso en forma libre y en la forma de sus sales, en el texto anterior y más adelante, el compuesto libre o sus sales se pueden entender también de una manera correspondiente y conveniente para significar las sales correspondientes o el compuesto libre.

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los procedimientos, los compuestos novedosos pueden estar presentes en la forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo como los isómeros ópticos puros, tales como los antípodas, o como mezclas de isómeros, tales como racematos, mezclas de diaestereómeros o mezclas de racematos, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos.

La invención también se refiere a las modalidades del proceso, de acuerdo con las cuales, se utiliza como material de partida un compuesto que se pueda obtener como un intermediario en cualquier paso del proceso, y se llevan a cabo los pasos faltantes, o se utiliza un material de partida en la forma de un derivado o sal y/o sus racematos o antípodas, o en particular, se forma bajo las condiciones de reacción.

En el proceso de la presente invención, de preferencia se utilizan los materiales de partida que conduzcan a los compuestos

descritos como particularmente útiles al principio. De la misma manera, la invención se refiere a los materiales de partida novedosos que se han desarrollado específicamente para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, a su uso, y a los procesos para su preparación.

Del mismo modo, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC), ó (II), respectivamente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un principio activo adicional.

La combinación se puede hacer, por ejemplo, con los siguientes principios activos, seleccionados a partir del grupo que consiste en:

(i) Un inhibidor de HMG-Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(ii) Un antagonista del receptor de angiotensina II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(iii) Un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(iv) Un bloqueador del canal de calcio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(v) Un inhibidor de la sintasa de aldosterona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vi) Un antagonista de aldosterona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vii) Un inhibidor doble de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo,

(viii) Un antagonista de endotelina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(ix) Un inhibidor de renina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

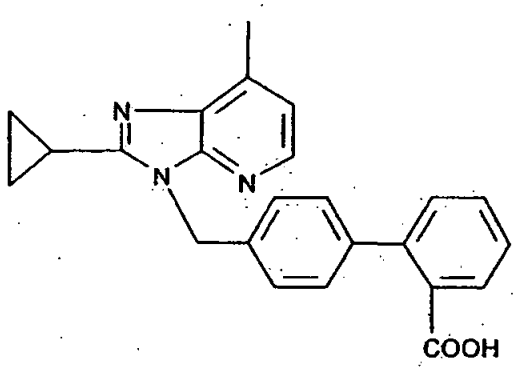
(x) Un diurético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(xi) Un mimético de ApoA-I, y

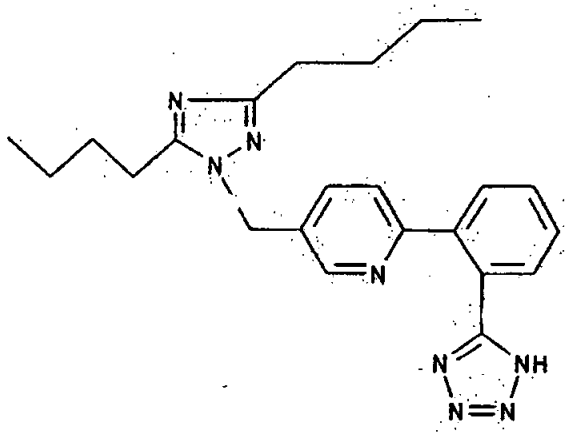
(xii) Un inhibidor de DGAT.

Se entiende que un antagonista del receptor de angiotensina II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es un ingrediente activo que se enlaza con el subtipo de receptor AT_1 del receptor de angiotensina II, pero que no da como resultado la activación del receptor. Como una consecuencia de la inhibición del receptor AT_1, estos antagonistas, por ejemplo, se pueden emplear como anti-hipertensivos, o para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

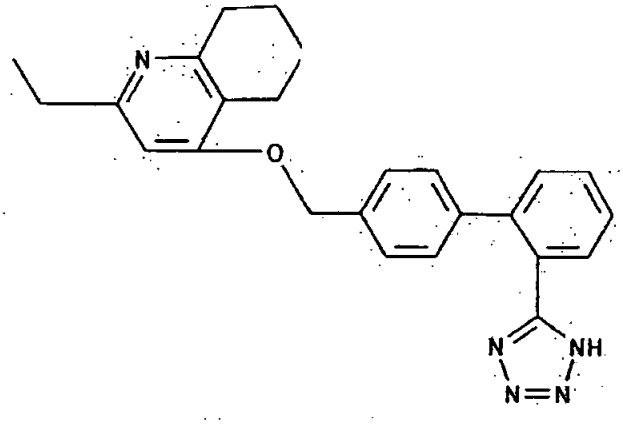
La clase de antagonistas del receptor AT_1 comprende a los compuestos que tienen diferentes características estructurales, y se prefieren esencialmente los no peptídicos. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan a partir del grupo que consiste en valsartan, losartan, candesartan, aprosartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, el compuesto con la designación E-1477 de la siguiente Fórmula:



el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente Fórmula:



y el compuesto con la designación ZD-8731 de la siguiente Fórmula:



o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los antagonistas del receptor AT_1 preferidos son los agentes

que se han comerciado, y se prefiere más el valsartan o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los inhibidores de HMG-Co-A-reductasa (también denominados como inhibidores de β-hidroxi-β-metil-glutaril-co-enzima-A-reductasa), se entiende que son los agentes activos que se pueden utilizar para reducir los niveles de lípido, incluyendo el colesterol en sangre.

La clase de inhibidores de HMG-Co-A-reductasa comprende a los compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan a partir del grupo que consiste en atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fluindostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, y velostatina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

Los inhibidores de HMG-Co-A-reductasa preferidos son los agentes que se han comerciado, y se prefiere más la fluvastatina y la pitavastatina, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

La interrupción de la degradación enzimática de la angiotensina I hasta la angiotensina II con los denominados inhibidores de ACE (también denominados como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), es una variante de éxito para la regulación de la presión sanguínea, y por lo tanto, también pone a disposición un método terapéutico para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

congestiva.

La clase de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina comprende a compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan a partir del grupo que consiste en alacepril, benazepril, benazeprilato, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilato, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, espirapril, temocapril, y trandolapril, o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina preferidos son los agentes que se han comerciado, y se prefieren más el benazepril y enalapril.

La clase de los bloqueadores del canal de calcio comprende esencialmente dihidro-piridinas (DHPs), y las que no son dihidro-piridinas, tales como los bloqueadores del canal de calcio del tipo diltiazem y del tipo verapamil.

Un bloqueador del canal de calcio en esta combinación es de preferencia un representante de DHP seleccionado a partir del grupo que consiste en amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, niguldipina, niludipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, y nivaldipina, y de preferencia es un representante que no sea DHP seleccionado a partir del grupo que consiste en flunarizina, fenil-amina, diltiazem, fendilina, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil, y verapamil, y en cada caso, una sal

farmacéuticamente aceptable de los mismos. Todos estos bloqueadores del canal de calcio se utilizan terapéuticamente, por ejemplo, como fármacos contra la hipertensión, contra la angina de pecho, o anti-arrítmicos.

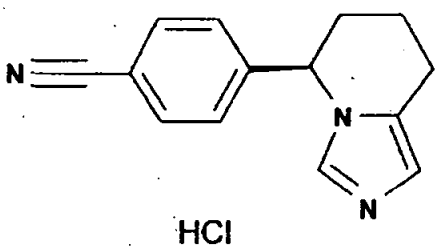
Los bloqueadores del canal de calcio preferidos comprenden amlodipina, diltiazem, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, y verapamil, o, por ejemplo, dependiendo del bloqueador del canal de calcio específico, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Como el DHP se prefiere en especial amlodipina o una sal farmacéuticamente aceptable, en especial el besilato, de la misma. Un representante especialmente preferido de los que no son DHP es el verapamil o una sal farmacéuticamente aceptable, en especial el clorhidrato del mismo.

El inhibidor de la sintasa de aldosterona es una enzima que convierte la corticosterona en aldosterona mediante la hidroxilación de la corticosterona para formar 18-OH-corticosterona, y la 18-OH-corticosterona hasta aldosterona. La clase de inhibidores de la sintasa de aldosterona que se sabe que se van a aplicar para el tratamiento de la hipertensión y de aldosteronismo primario, comprende a los inhibidores de sintasa de aldosterona tanto esteroideos como no esteroideos, prefiriéndose más los últimos.

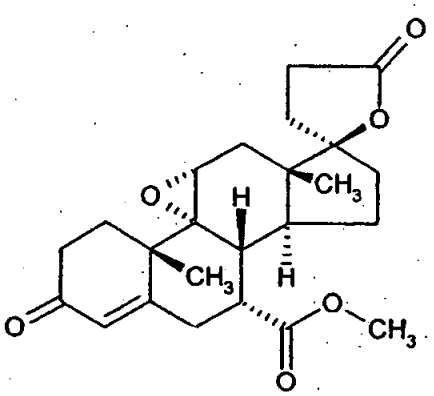
Se da preferencia a los inhibidores de sintasa de aldosterona comercialmente disponibles, o a los inhibidores de sintasa de aldosterona que han sido aprobados por las autoridades de salud.

La clase de los inhibidores de sintasa de aldosterona comprende a compuestos que tengan diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan a partir del grupo que consiste en los inhibidores de aromatasa no esteroideos. anastrozol, fadrozol (incluyendo el enantiómero-(+) del mismo), así como el inhibidor de aromatasa esteroideo exemestano, o en cada caso, donde sea aplicable, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El inhibidor de la sintasa de aldosterona no esteroideo más preferido es el enantiómero-(+) del clorhidrato de fadrozol (Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números 4617307 y 4889861) de la Fórmula:



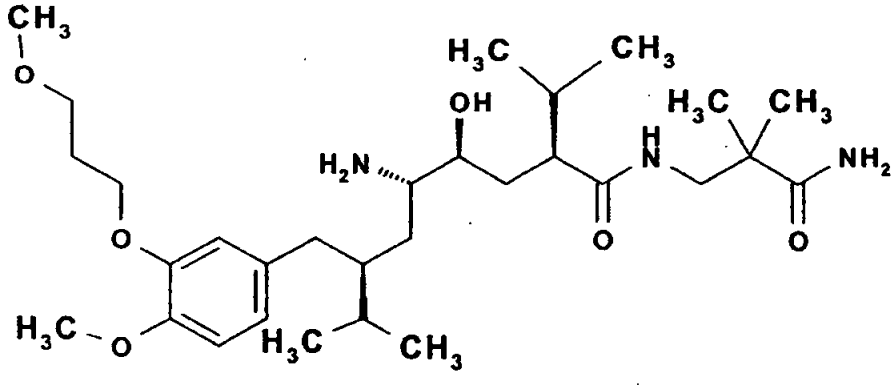
Un antagonista de aldosterona esteroideo preferido es la eplerenona de la Fórmula:



o la espironolactona.

Un inhibidor doble de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) preferido es, por ejemplo, el homapatrilato (ver la Patente Europea Número EP 629627), el fasidotril o el fasidotrilato, o si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Un antagonista de endotelina preferido es, por ejemplo, bosentan (ver la Patente Europea Número EP 526708 A), y además tezosentan (ver la Publicación Internacional Número WO 96/19459), o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un inhibidor de renina es, por ejemplo, un inhibidor de renina no peptídico, tal como el compuesto de la Fórmula:



químicamente definido como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxo-propil)-2,7-di-(1-metil-etil)-4-hidroxi-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-octanamida. Este representante se da a conocer específicamente en la Patente Europea Número EP 678503 A. Se prefiere en especial la sal de hemi-fumarato del mismo.

Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida seleccionado a partir del grupo que consiste en clorotiazida, hidroclorotiazida, metil-clotiazida, y clorotalidón. El más preferido es hidroclorotiazida.

Un mimético de ApoA-I es, por ejemplo, el péptido D4F, en especial de la Fórmula D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F.

Un inhibidor de DGAT es, por ejemplo, uno o más de los compuestos descritos en la Publicación Internacional Número WO 2005072740, y en la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/787859.

De una manera preferible, las cantidades conjuntamente efectivas terapéuticamente de los agentes activos de acuerdo con la combinación de la presente invención se pueden administrar de una manera simultánea o en secuencia en cualquier orden, por separado, o en una combinación fija.

La estructura de los agentes activos identificados por nombres genéricos o comerciales se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de las bases de datos, por ejemplo IMS LifeCycle (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de las mismas se incorpora a la presente como referencia. Cualquier persona experta en la materia está absolutamente capacitada para identificar los agentes activos y, basándose en estas referencias, de la misma manera está capacitada para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba convencionales, tanto *in vitro*

194

como *in vivo*.

La invención se refiere en particular a un compuesto de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC), ó (II), respectivamente, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del cuerpo humano o animal.

De la misma manera, la invención se refiere al uso de los compuestos de la Fórmula I, o de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de este tipo con propiedades formadoras de sales, en particular como sustancias activas farmacológicas, primordialmente como inhibidores de la proteína de transferencia de colesteril-éster. En relación con esto, se pueden utilizar de preferencia en la forma de preparaciones farmacéuticamente aceptables, en un método para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico del cuerpo animal o humano, en particular como inhibidores de la proteína de transferencia de colesteril-éster.

La invención se refiere en particular al uso de un compuesto de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC), ó (II), respectivamente, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con cuando menos una composición para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y condiciones y enfermedades relacionadas enlistadas anteriormente en la presente o más adelante en la presente, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de, o la demora de progreso para superar, las enfermedades en donde esté involucrada la CETP (por ejemplo, hiperlipidemia, arterioesclerosis, ateroesclerosis, vasculopatía

periférica, dislipidemia, hiper-beta-lipoproteinemia, hipo-alfa-lipoproteinemia, hiper-colesterolemia, hiper-trigliceridemia, hiper-colesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, vasculopatía coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto de miocardio, embolia, vasculopatía periférica, lesión por reperfusión, restenosis por angioplastía, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones vasculares diabéticas, obesidad, o endotoxemia, etc.), en particular como agentes profilácticos o terapéuticos para hiperlipidemia o enfermedades arterioescleróticas.

La presente invención de la misma manera se refiere a un método para la profilaxis o el tratamiento de, o la demora de progreso para superar, las enfermedades en donde esté involucrada la CETP (por ejemplo, hiperlipidemia, arterioesclerosis, ateroesclerosis, vasculopatía periférica, dislipidemia, hiper-beta-lipoproteinemia, hipo-alfa-lipoproteinemia, hiper-colesterolemia, hiper-trigliceridemia, hiper-colesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, vasculopatía coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto de miocardio, embolia, vasculopatía periférica, lesión por reperfusión, restenosis por angioplastía, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones vasculares diabéticas, obesidad, o endotoxemia, etc.), en particular

como agentes profilácticos o terapéuticos para hiperlipidemia o enfermedades arterioescleróticas, el cual comprende administrar a un animal, incluyendo el hombre, que lo necesite, un compuesto de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC), ó (II), respectivamente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con cuando menos una composición para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y condiciones y enfermedades relacionadas enlistadas anteriormente en la presente o más adelante en la presente.

De la misma, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la Fórmula (I), (IA), (IB), (IC), ó (II), respectivamente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con cuando menos una composición para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y condiciones y enfermedades relacionadas enlistadas anteriormente en la presente o más adelante en la presente, para la profilaxis o el tratamiento de, o la demora de progreso para superar, las enfermedades en donde esté involucrada la CETP (por ejemplo, hiperlipidemia, arterioesclerosis, ateroesclerosis, vasculopatía periférica, dislipidemia, hiper-beta-lipoproteinemia, hipo-alfa-lipoproteinemia, hiper-colesterolemia, hiper-trigliceridemia, hiper-colesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, vasculopatía coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto de miocardio, embolia,

vasculopatía periférica, lesión por reperfusión, restenosis por angioplastía, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones vasculares diabéticas, obesidad, o endotoxemia, etc.), en particular como agentes profilácticos o terapéuticos para hiperlipidemia o enfermedades arterioescleróticas.

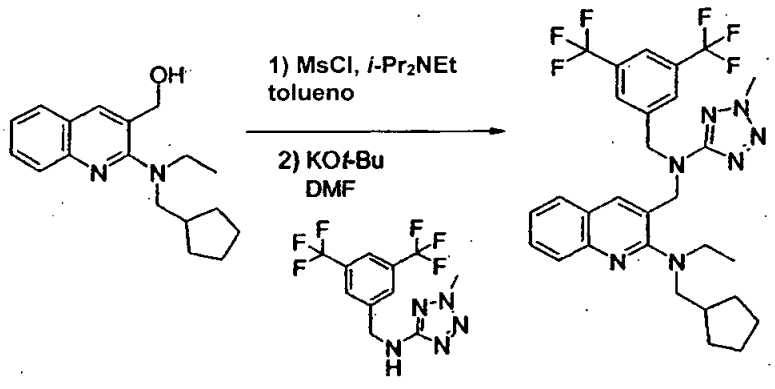
Las preparaciones farmacéuticas de conformidad con la invención, que contienen al compuesto de acuerdo con la invención, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, son aquéllas para administración enteral, tal como oral, y además rectal, y parenteral a: (a) animales de sangre caliente, estando el ingrediente farmacológico activo presente por sí mismo o junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La dosis diaria del ingrediente activo depende de la edad y de la condición individual, y también del modo de administración.

La dosis del ingrediente activo depende de la especie, edad, y condición individual del animal de sangre caliente, y del modo de administración.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención descrita anteriormente; sin embargo, no pretenden limitar su alcance de ninguna manera. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

Ejemplos:

Ejemplo 1: Síntesis de N-[(3-{N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-quinolin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.



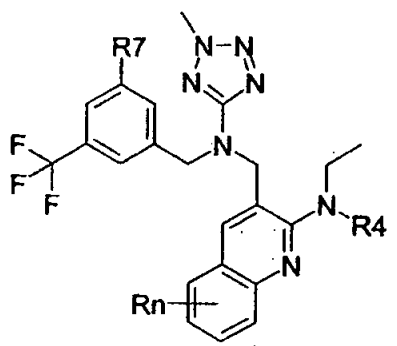
Se agrega por goteo cloruro de metan-sulfonilo (MsCl, 15 miligramos, 0.13 milimoles), a la solución de {2-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-quinolin-3-il}-metanol (25 miligramos, 0.088 milimoles) y N,N-di-isopropil-etil-amina (23 miligramos, 0.18 milimoles) en tolueno (1 mililitro), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se le agregan HCl acuoso 1N y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra al vacío. Después de que se agregan al residuo la N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (29 miligramos, 0.089 milimoles), y la N,N-dimetil-formamida (1 mililitro), la mezcla se agita, y luego se agrega terbutóxido de potasio (11 miligramos, 0.098 milimoles), y la mezcla se agita adicionalmente durante 1 hora. Después de agregar HCl acuoso 1N, la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con

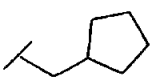
salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. La mezcla resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar la N-[(3-{N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-quinolin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.

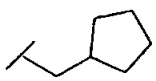
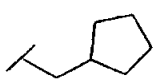
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.03-1.10 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.37-1.60 (m, 6H), 2.03-2.20 (m, 1H), 3.18 (q, 2H), 3.23 (d, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.85 (d, 1H).

ESI-MS m/z: 592 [M+1]+.

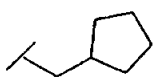
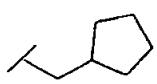
Ejemplo 2: Los siguientes compuestos se preparan a partir del {2-[N-cicloalquil-metil)-N-etil-amino]-quinolin-3-il}-metanol sustituido y la N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.



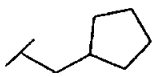
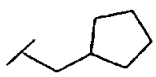
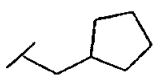
No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) ó tiempo de retención en HPLC
2-1	6-F		CF_3	610 [M+1]+	1.03-1.10 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 1.37-1.60 (m, 6H),

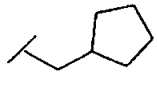
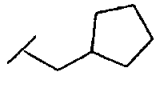
No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) ó tiempo de retención en HPLC
					2.03-2.16 (m, 1H), 3.15 (q, 2H), 3.20 (d, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.83 (dd, 1H).
2-2	6-Cl		CF_3	626 [M+1]+	1.03-1.10 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.37-1.58 (m, 6H), 2.08-2.20 (m, 1H), 3.18 (q, 2H), 3.22 (d, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.77 (d, 1H).
2-3	6-OMe		CF_3	622 [M+1]+	1.03-1.10 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.37-1.58 (m, 6H), 2.08-2.17 (m, 1H), 3.12 (q, 2H), 3.18 (d, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.22 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.88 (d,

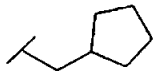
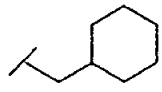
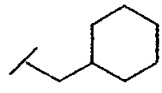
201

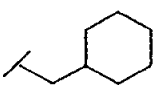
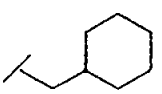
No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) ó tiempo de retención en HPLC
					1H), 7.24 (dd, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.77 (d, 1H).
2-4	7-F		CF_3	610 [M+1]+	1.03-1.10 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.37-1.60 (m, 6H), 2.10-2.20 (m, 1H), 3.19 (q, 2H), 3.23 (d, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.08 (ddd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.74 (s, 1H).
2.5	7-Br		CF_3	670, 672 [M+1]+	1-02-1.10 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 1.40-1.58 (m, 6H), 2.10-2.19 (m, 1H), 3.19 (q, 2H), 3.23 (d, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.396 (s, 1H), 7.400 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.71-7.77 (m, 2H), 8.03 (s, 1H).

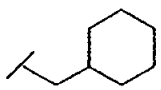
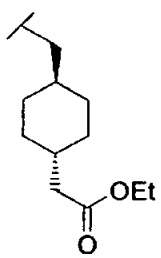
202

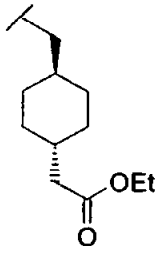
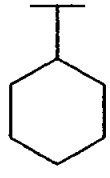
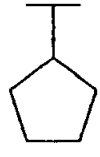
No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) ó tiempo de retención en HPLC
2-6	7-Me		CF_3	606 [M+H]+	1.03-1.10 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 1.35-1.60 (m, 6H), 2.10-2.19 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 3.16 (q, 2H), 3.22 (d, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.66 (s, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.74 (s, 1H).
2-7	7-OMe		CF_3	622 [M+H]+	1.10-1.10 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 1.44-1.70 (m, 6H), 2.20-2.30 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.22 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 7.08 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.81 (br, 1H), 7.91 (s, 1H).
2-8	6,7-F_2		CF_3	628 [M+H]+	1.03-1.10 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 1.40-1.58 (m, 6H), 2.08-2.16 (m, 1H), 3.17 (q,

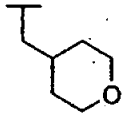
No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) ó tiempo de retención en HPLC
					2H), 3.21 (d, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.72 (s, 1H).
2-9	5,7-F_2		CF_3	628.5 [M+H]+	1.03-1.10 (m, 2H), 1.10 (t, 3H), 1.41-1.55 (m, 6H), 2.10-2.19 (m, 1H), 3.23 (q, 2H), 3.26 (d, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.79 (ddd, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.94 (s, 1H).
2-10	5,6,7-F_3		CF_3	646.6 [M+H]+	1.01-1.11 (m, 2H), 1.09 (t, 3H), 1.39-1.59 (m, 6H), 2.07-2.17 (m, 1H), 3.19-3.24 (m, 4H), 4.23 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.40 (ddd, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.94 (s, 1H).

No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) ó tiempo de retención en HPLC
2-11	5,7-Cl_2		CF_3	660 [M+H]+	1.02-1.10 (m, 2H), 1.09 (t, 3H), 1.41-1.60 (m, 6H), 2.11-2.20 (m, 1H), 3.24 (q, 2H), 3.26 (d, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 8.09 (s, 1H).
2-12	6-F		CF_3	624 [M+H]+	0.75-0.85 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 1.05-1.13 (m, 3H), 1.52-1.70 (m, 6H), 3.11 (d, 2H), 3.14 (q, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.17 (dd, 1H), 7.33 (ddd, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.82 (dd, 1H).
2-13	7-F		CF_3	624 [M+H]+	0.75-0.85 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.05-1.13 (m, 3H), 1.52-1.69 (m, 6H), 3.15 (d, 2H), 3.19 (q, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.80 (s,

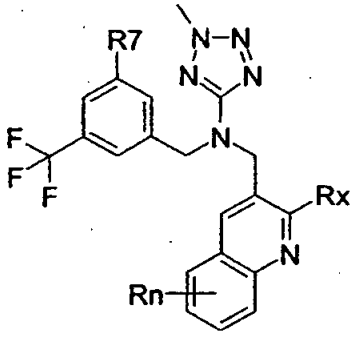
No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) ó tiempo de retención en HPLC
					2H), 7.08 (ddd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.73 (s, 1H).
2-14	7-Cl		CF_3	640 [M+H]+	0.75-0.85 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.05-1.13 (m, 3H), 1.54-1.68 (m, 6H), 3.15 (d, 2H), 3.18 (q, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.83 (d, 1H).
2-15	6,7-F_2		CF_3	642 [M+H]+	0.75-0.85 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 1.05-1.13 (m, 3H), 1.52-1.66 (m, 6H), 3.12 (d, 2H), 3.16 (q, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.25 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).

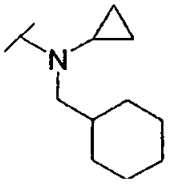
No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) ó tiempo de retención en HPLC
2-16	5,7-F_2		CF_3	642 [M+H]+	0.76-0.85 (m, 2H), 1.09 (t, 3H), 1.05-1.13 (m, 3H), 1.54-1.68 (m, 6H), 3.17 (d, 2H), 3.22 (q, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.77 (ddd, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.92 (s, 1H).
2-17	H		CF_3	692 [M+H]+	0.76-0.90 (m, 4H), 1.08 (t, 3H), 1.23 (t, 3H), 1.25-1.30 (m, 1H), 1.58-1.72 (m, 5H), 2.10 (d, 2H), 3.15 (q, 2H), 3.16 (d, 2H), 4.19 (q, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (d, 1H).

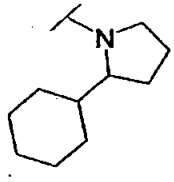
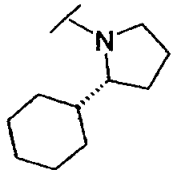
No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) ó tiempo de retención en HPLC
2-18	6,7-F_2		CF_3	728.6 [M+H]+	0.82-0.89 (m, 4H), 1.08 (t, 3H), 1.26 (t, 3H), 1.55-1.73 (m, 6H), 2.11 (d, 2H), 3.14-3.19 (m, 4H), 4.10-4.15 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).
2-19	7-F		CF_3	610	1.05-1.25 (m, 3H), 1.10 (t, 3H), 1.55-1.67 (m, 3H), 1.75-1.83 (m, 4H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.73 (q, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.77 (ddd, 1H), 7.25 (ddd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 8.08 (s, 1H).
2-20	7-F		CF_3	596 [M+H]+	0.95 (t, 3H), 1.42-1.58 (m, 4H), 1.60-1.70 (m, 2H),

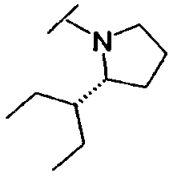
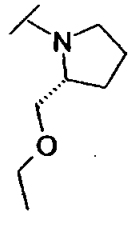
No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) ó tiempo de retención en HPLC
					1.76-1.87 (m, 2H), 3.30 (q, 2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.51 (ddd, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.81 (s, 1H).
2-21	6,7-F_2		CF_3	614.5 [M+H]+	0.93 (t, 3H), 1.42-1.61 (m, 4H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 2H), 3.28 (q, 2H), 3.75-3.84 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.57-7.65 (m, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.76 (s, 1H).
2-22	6,7-F_2		CF_3	644 [M+H]+	2.11 minutos

Ejemplo 3: Los siguientes compuestos se preparan a partir del quinolin-3-il-metanol sustituido, y la N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1.



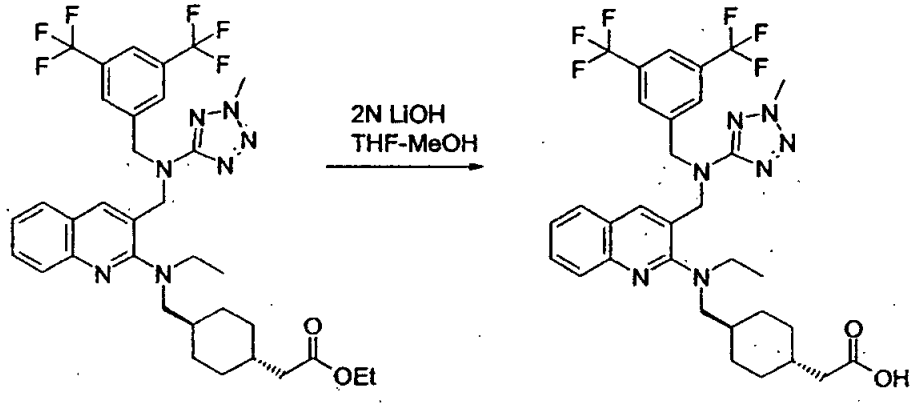
No.	Rn	Rx	R_7	MS ó valor Rf	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) ó tiempo de retención en HPLC
3-1	7-F		CF_3	Rf=0.19 (hexano/ AcOEt= 9/1)	0.44-0.48 (m, 2H), 0.70-0.77 (m, 2H), 0.80-0.89 (m, 2H), 1.05-1.20 (m, 3H), 1.51-1.73 (m, 5H), 1.77-1.81 (m, 1H), 2.86-2.90 (m, 1H), 3.35 (d, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.01-7.06 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).

No.	Rn	Rx	R_7	MS ó valor Rf	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) ó tiempo de retención en HPLC
3-2	7-F	 racemato	CF_3	536 [M+1]+	0.97-1.25 (m, 5H), 1.50-1.76 (m, 8H), 1.85-1.90 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.57 (d, 2H), 4.64-4.70 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 7.00 (ddd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.72 (s, 1H).
3-3	6,7-F_2	 2-(*R*)	CF_3	654	0.93-2.05 (m, 15H), 3.27-3.31 (m, 1H), 3.52-3.58 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.59 (dd, 2H), 4.56-4.69 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.99 (d, 1H) 6.67-6.72 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.81 (s, 1H).

No.	Rn	Rx	R_7	MS ó valor Rf	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) ó tiempo de retención en HPLC
3-4	6,7-F_2	 2-(*R*)	CF_3	642 [M+1]+	0.73 (t, 3H), 0.81-0.94 (m, 1H), 1.05 (t, 3H), 1.18-1.50 (m, 4H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.88-2.04 (m, 2H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.55-3.61 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.58 (dd, 2H), 4.74 (d, 1H), 4.82-4.86 (m, 1H), 5.01 (d, 1H), 6.67-6.72 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.79 (s, 1H).
3-5	7-F	 2-(*R*)	CF_3	Rf=0.33 (hexano/ AcOEt=5/1)	1.11 (t, 3H), 1.76-1.96 (m, 3H), 2.17-2.22 (m, 1H), 3.34 (dd, 2H),3.44-3.51 (m, 2H), 3.64 (dd, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.57 (dd, 1H), 4.60-4.80 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 6.98-7.03 (m,

No.	Rn	Rx	R_7	MS ó valor Rf	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm) ó tiempo de retención en HPLC
					1H), 7.36 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.71 (s, 1H).

Ejemplo 4: **Síntesis del ácido *trans*-[4-({N-[3-({N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-quinolin-2-il]-N-etil-amino}-metil)-ciclohexil]-acético.**



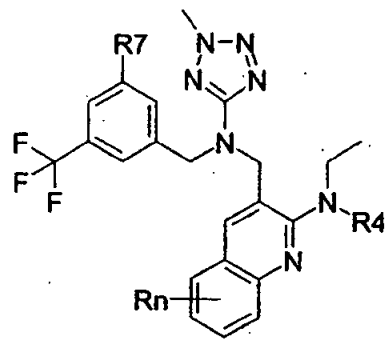
A una mezcla del *trans*-[4-({N-[3-({N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-quinolin-2-il]-N-etil-amino}-metil)-ciclohexil]-acetato de etilo (39 miligramos, 0.056 milimoles) en tetrahidrofurano-metanol (2:1, 0.9 mililitros), se le agrega LiOH 2N (0.1 mililitros), y la mezcla se agita a 40°C durante 3 horas. La mezcla se diluye con HCl 1N y acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra para dar el ácido *trans*-[4-({N-[3-({N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-

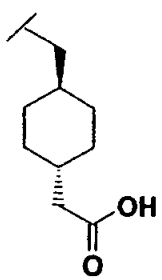
quinolin-2-il]-N-etil-amino}-metil)-ciclohexil]-acético.

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.80-0.93 (m, 4H), 1.05-1.80 (m, 9H), 2.16 (2H, d), 3.00-3.55 (br, 4H), 4.21 (s, 3H), 4.72 (brs, 2H), 4.79 (brs, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.73-8.10 (br, 4H).

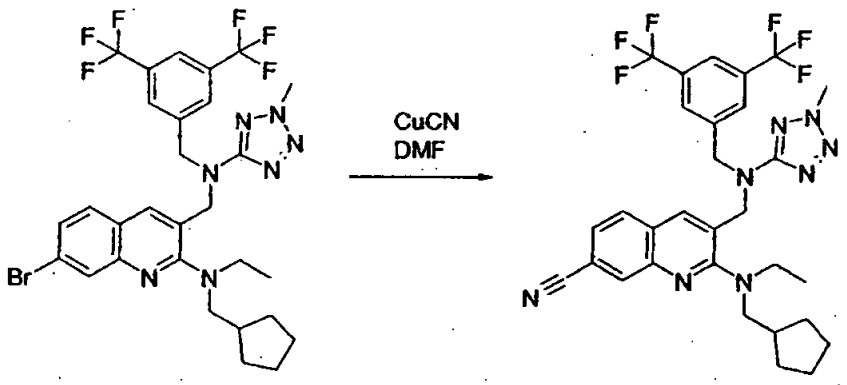
ESI-MS m/z: 664 [M+H]+.

Ejemplo 5: Los siguientes compuestos se preparan a partir del *trans*-[4-({N-[3-({N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-quinolina sustituida-2-il]-N-etil-amino}-metil)-ciclohexil]-acetato de etilo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4.



No.	Rn	Rx	R_7	MS ó valor Rf	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm)
5-1	6,7-F_2		CF_3	700 [M+1]+	0.84-0.92 (m, 4H), 1.08 (t, 3H), 1.45-2.04 (m, 6H), 2.17 (d, 2H), 3.15-3.21 (m, 4H), 4.22 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.62 (s, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.72 (s, 1H).

Ejemplo 6: **Síntesis del 3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-2-[N'-(ciclo-pentil-metil)-N'-etil-amino]-quinolin-7-carbonitrilo.**

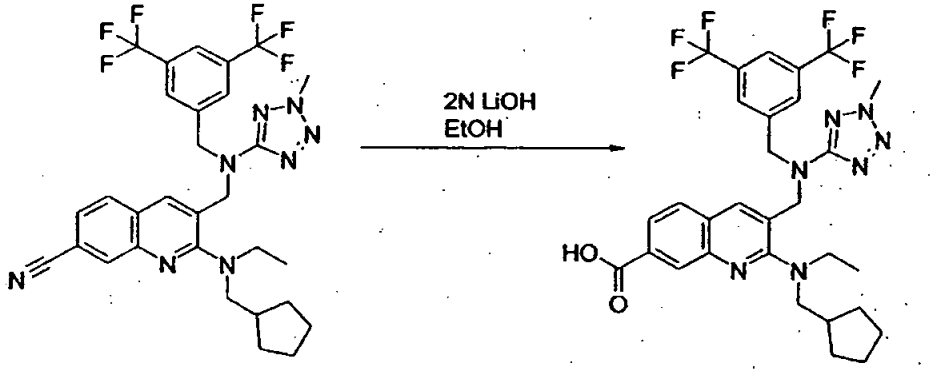


Una suspensión de la N-{(3-{N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-7-bromo-quinolin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina (140 miligramos, 0.21 milimoles) y CuCN (110 miligramos, 1.23 milimoles) en N,N-dimetil-formamida, se agita a 165°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y luego se diluye con amoniaco, agua, y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el 3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-2-[N'-(ciclopentil-metil)-N'-etil-amino]-quinolin-7-carbonitrilo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.03-1.12 (m, 2H), 1.10 (t, 3H), 1.41-1.60 (m, 6H), 2.11-2.20 (m, 1H), 3.23 (q, 2H), 3.26 (d, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.18 (s, 1H).

ESI-MS m/z: 617 [M+1]+.

Ejemplo 7: **Síntesis del ácido 3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-2-[N'-(ciclo-pentil-metil)-N'-etil-amino]-quinolin-7-carboxílico.**

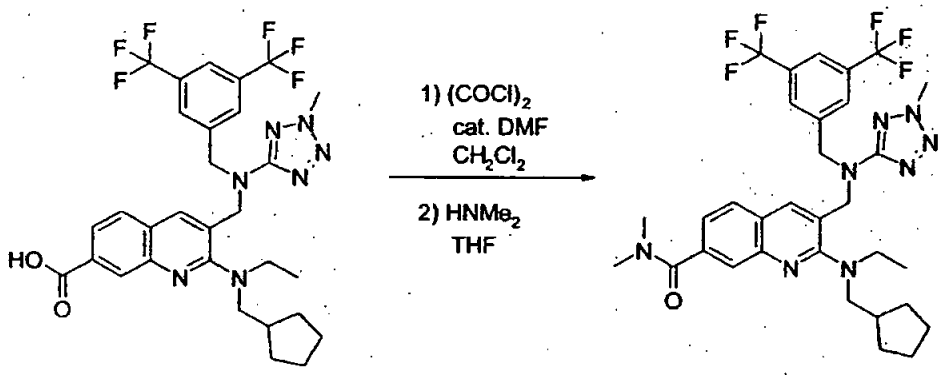


Una suspensión del 3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-2-[N'-(ciclo-pentil-metil)-N'-etil-amino]-quinolin-7-carbonitrilo (40 miligramos, 0.06 milimoles) y LiOH acuoso 2N (2.0 mililitros) en EtOH (2 mililitros), se agita y se pone a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y luego se diluye con HCl 1N y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra para dar el ácido 3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-2-[N'-(ciclo-pentil-metil)-N'-etil-amino]-quinolin-7-carboxílico.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.03-1.15 (m, 2H), 1.12 (t, 3H), 1.41-1.60 (m, 6H), 2.12-2.22 (m, 1H), 3.22-3.30 (m, 4H), 4.23 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 8.66 (s, 1H).

ESI-MS m/z: 636 [M+1]+.

Ejemplo 8: **Síntesis de la dimetil-amida del ácido 3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-2-[N'-(ciclo-pentil-metil)-N'-etil-amino]-quinolin-7-carboxílico.**

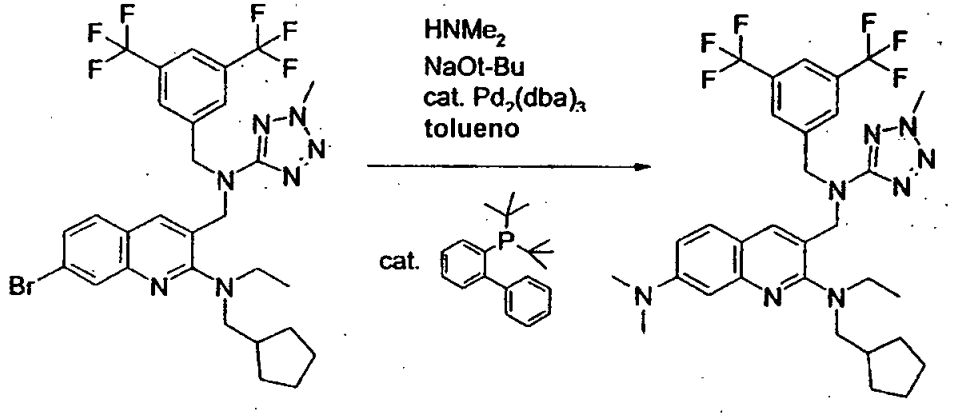


Una mezcla del ácido 3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-2-[N'-(ciclo-pentil-metil)-N'-etil-amino]-quinolin-7-carboxílico (30 miligramos, 0.047 milimoles), cloruro de oxalilo (10 microlitros), y una cantidad catalítica de N,N-dimetil-formamida en CH_2Cl_2 (2 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, y se concentra al vacío. El residuo se disuelve con tetrahidrofurano, y se trata con dimetil-amina 2M en tetrahidrofurano, y la mezcla de tetrahidrofurano resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se apaga mediante HCl 1N, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar la dimetil-amida del ácido 3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-2-[N'-(ciclo-pentil-metil)-N'-etil-amino]-quinolin-7-carboxílico.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.02-1.11 (m, 2H), 1.09 (t, 3H), 1.65-1.38 (m, 6H), 2.08-2.18 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.00-3.26 (m, 4H), 4.23 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

ESI-MS m/z: 663.7 [M+1]+.

Ejemplo 9: **Síntesis de la N-[3-({N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-7-N",N"-dimetil-amino-quinolin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.**



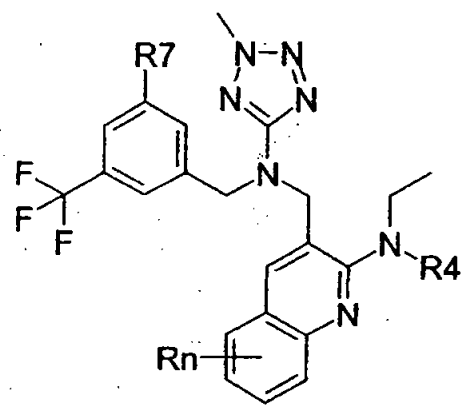
Una suspensión de la N-[3-({N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-bromo-quinolin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina (110 miligramos, 0.16 milimoles), dimetil-amina (2M en tetrahidrofurano, 0.18 mililitros, 0.36milimoles), NaOt-Bu (25miligramos, 0.26 milimoles), $Pd_2(dba)_3$ (8 miligramos, 0.0087 milimoles), y 2-(diterbutil-fosfino)-bifenilo (5 miligramos, 0.017 milimoles) en tolueno (1 mililitro) se agita a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se

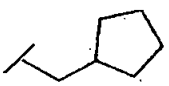
diluye con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar la N-[3-({N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-7-N",N"-dimetil-amino-quinolin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.02-1.11 /m, 2H), 1.04 (t, 3H),1.37-1.63 (m, 6H), 2.11-2.20 (m, 1H), 3.07 (s, 6H), 3.15 (d, 2H), 3.86 (d, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.63 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.72 (s, 1H).

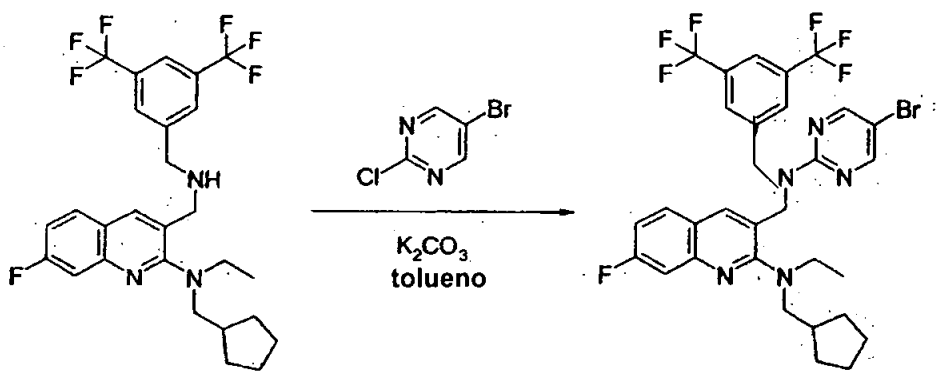
ESI-MS m/z: 635.7 [M+1]+.

Ejemplo 10: Los siguientes compuestos se preparan a partir de la N-[3-({N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-7-bromo-quinolin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9.



No.	Rn	R_4	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm)
10-1	7-morfolina		CF_3	677 [M+H]+	1.03-1.11 (m, 2H), 1.07 (t, 3H), 1.37-1.59 (m, 6H), 2.09-2.18 (m, 1H), 3.16 (q, 2H), 3.20 (d, 2H), 3.29-3.32 (m, 4H),3.89-3.91 (m, 4H), 4.22 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.07 (dd, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.71 (s, 1H).

Ejemplo 11: **Síntesis de la N-[3-({N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino}-metil)-7-fluoro-quinolin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.**



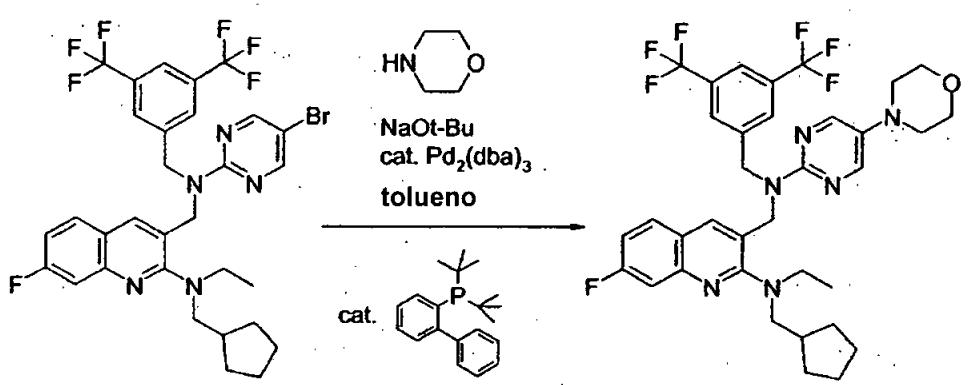
Una suspensión de la N-(3-{N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil-

amino]-metil]-7-fluoro-quinolin-2-il)-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina (610 miligramos, 1.2 milimoles), 5-bromo-2-cloro-pirimidina (449 miligramos, 2.3 milimoles), y K_2CO_3 (321 miligramos, 2.3 milimoles) en tolueno, se agita y se pone a reflujo durante 5 días. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y luego se diluye con agua y CH_2Cl_2. La capa orgánica se filtra a través de un separador de fases, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar la N-[3-({N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino}-metil)-7-fluoro-quinolin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.

Valor Rf = 0.690 (hexano/AcOAt = 9/1).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.04-1.12 (m, 2H), 1.10 (t, 3H), 1.41-1.61 (m, 6H), 2.13-2.20 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.25 (d, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.08 (ddd, 1H), 7.48 (ddd, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.42 (s, 2H).

<u>Ejemplo 12:</u> Síntesis de la N-[3-({N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino}-metil]-7-fluoro-quinolin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.

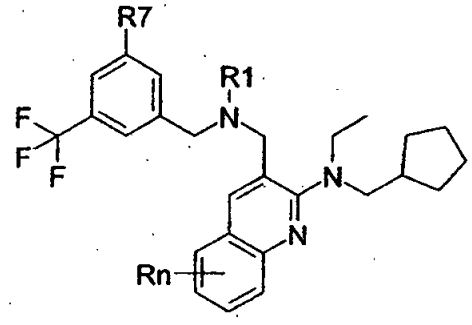


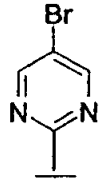
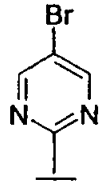
Una suspensión de la N-[3-({N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amino}-metil)-7-fluoro-quinolin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina (420 miligramos, 0.61 milimoles), morfolina (80 microlitros, 0.93 milimoles), NaOt-Bu (94 miligramos, 0.98 milimoles), $Pd_2(dba)_3$ (28 miligramos, 0.031 milimoles), y 2-(diterbutil-fosfino)-bifenilo (18 miligramos, 0.060 milimoles) en tolueno (4 mililitros) se agita a 100°C durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y luego se diluye con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar la N-[3-({N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-(5-morfolin-4-il-pirimidin-2-il)-amino}-metil)-7-fluoro-quinolin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.

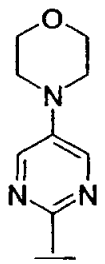
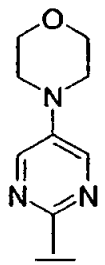
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.87-1,11 (m, 2H), 1.099 (t, 3H), 1.38-1.62 (m, 6H), 2.13-2.20 (m, 1H), 3.07-3.09 (m, 4H), 3.18-3.27 (m, 4H), 3.87-3.90 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.18 (s, 2H).

ESI-MS m/z: 691 [M+1]+.

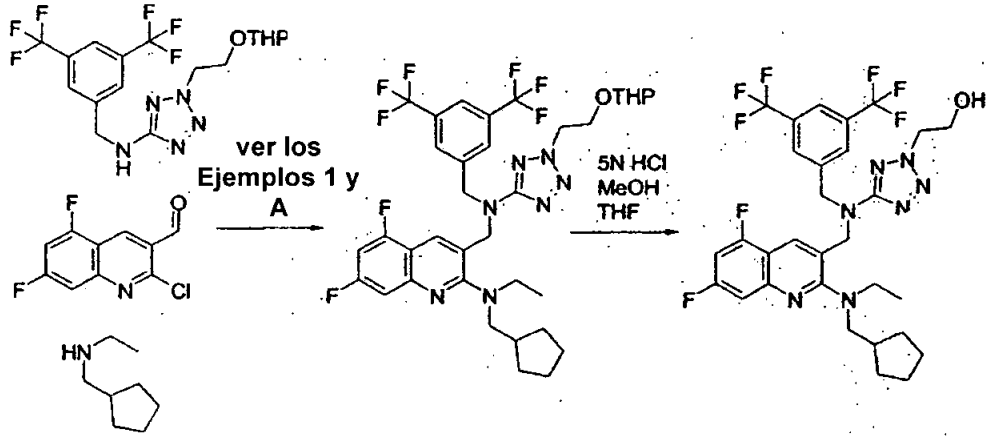
Ejemplo 13: Los siguientes compuestos se preparan a partir de la N-(3-{N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil-amino]-metil)-bencil-amino]-metil}-quinolin-2-ilo sustituido)-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 11 y 12.



No.	Rn	R_1	R_7	MS ó valor Rf	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm)
13-1	6,7-F_2		CF_3	Rf=0.79 (hexano/ AcOEt=9/1)	1.04-1.15 (m, 2H), 1.09 (t, 3H), 1.39-1.63 (m, 6H), 2.10-2.20 (m, 1H), 3.18 (dd, 2H), 3.23 (d, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.42 (s, 2H).
13-2	5,7-F_2		CF_3	702, 70 [M+1]+	1.03-1.13 (m, 2H), 1.11 (t, 3H), 1.41-1.63 (m, 6H), 2.14-2.22 (m, 1H), 3.23 (q, 2H), 3.27 (d, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.75-6.81 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.41 (s, 2H).

No.	Rn	R_1	R_7	MS ó valor Rf	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm)
13-3	6,7-F_2		CF_3	709 [M+1]+	1.05-1.11 (m, 2H), 1.08 (t, 3H), 1.37-1.62 (m, 6H), 2.10-2.17 (m, 1H), 3.07-3.09 (m, 4H), 3.19 (dd, 2H), 3.23 (d, 2H), 3.87-3.90 (m, 4H), 4.81 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 8.18 (s, 2H).
13-4	5,7-F_2		CF_3	709	1.05-1.12 (m, 2H), 1.10 (t, 3H), 1.40-1.62 (m, 6H), 2.17-2.22 (m, 1H),2.17 (sep, 4H), 3.24 (q, 2H), 3.27 (d, 2H), 3.87-3.90 (m, 4H), 4.82 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.76 (ddd, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.18 (s, 2H).

<u>Ejemplo 14:</u> Síntesis de la N-[3-({N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-amino}-metil)-5,7-difluoro-quinolin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.



Paso 1:

La N-{3-{(N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-{2-[2-tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-2H-tetrazol-5-il}-amino)-metil]-5,7-difluoro-quinolin-2-il}-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina se prepara a partir de 2-cloro-5,7-difluoro-quinolin-3-carbaldehído, N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amina, y N- N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-{2-[2-tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-2H-tetrazol-5-il}-amina, siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 1 y A.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.03-1.12 (m, 2H), 1.1 (t, 3H),1.41-1.79 (m, 12H), 2.12-2.22 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 4H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.97 (ddd, 1H), 4.20 (ddd, 1H), 4.58-4.61 (m, 1H), 4.63-4.69 (m, 4H), 4.80 (s, 2H), 6.75-6.80 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.93 (d, 1H).

ESI-MS m/z: 742 [M+1]+.

Paso 2:

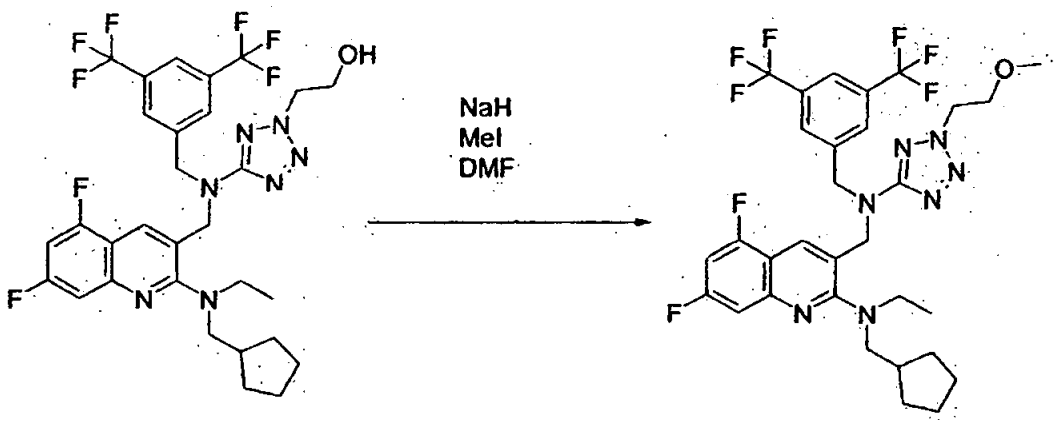
Se agrega por goteo una solución acuosa de HCl 5N (0.2 mililitros) a una solución de N-{3-{(N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-

N'-{2-[2-tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-2H-tetrazol-5-il}-amino)-metil]-5,7-difluoroquinolin-2-il}-N-(ciclopentilmetil)-etil-amina (0.25 gramos, 0.34 milimoles) en MeOH/THF (1/4, 2.5 mililitros), y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se apaga mediante la adición de una solución acuosa de $NaHCO_3$, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra, para dar la N-[3-({N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-{2-[2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-amino}-metil)-5,7-difluoro-quinolin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.03-1.12 (m, 2H), 1.10 (t, 3H), 1.41-1.62 (m, 6H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.29 (t, 1H), 3.21-3.26 (m, 4H), 4.14-4.16 (m, 2H), 4.62-4.65 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 6.76-6.81 (m, 1H), 7.26-7.28 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.95 (d, 1H).

ESI-MS m/z: 658 [M+1]+.

<u>Ejemplo 15:</u> Síntesis de la N-[3-({N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-[2-(2-metoxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-amino}-metil)-5,7-difluoro-quinolin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.

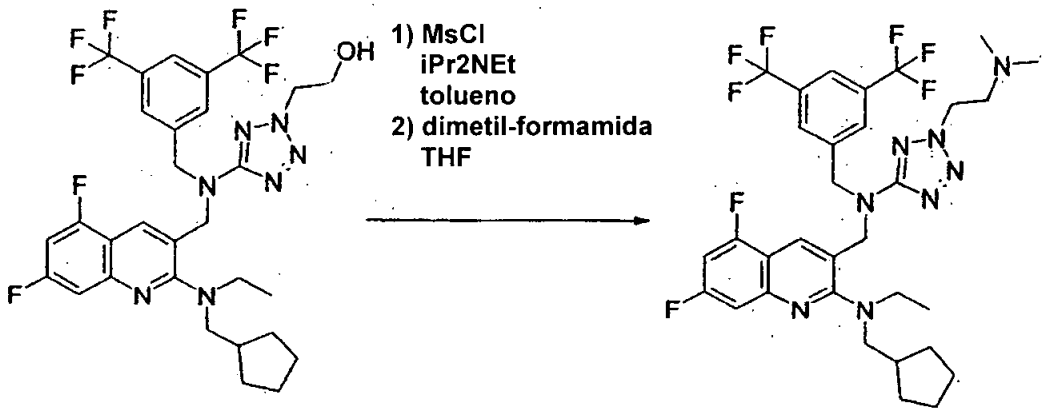


Se agrega NaH (al 60 por ciento en aceite, 5 miligramos, 0.13 milimoles) a una solución de N-[3-({N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-amino}-metil)-5,7-difluoro-quinolin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina (70 miligramos, 0.11 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (0.5 mililitros), y se agita a 0°C durante 30 minutos. Se agrega MeI (10 microlitros, 0.16 milimoles) a la mezcla, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se apaga mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado, y se extrae con CH_2Cl_2. La capa orgánica se filtra a través de un separador de fases, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar la N-[3-({N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-[2-(2-metoxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-amino}-metil)-5,7-difluoro-quinolin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.

Valor Rf = 0.63 (hexano/AcOEt=4/1).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.04-1.11 (m, 2H), 1.09 (t, 3H), 1.40-1.63 (m, 6H), 2.12-2.20 (m, 1H), 3.24 (t, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.63-4.66 (m, 4H), 4.80 (s, 2H), 6.75-6.80 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.95 (s, 1H).

<u>Ejemplo 16:</u> Síntesis de la N-{3-[(N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-{2-[2-(N",N"-dimetil-amino)-etil]-2H-tetrazol-5-il}-amino)-metil]-5,7-difluoro-quinolin-2-il}-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.

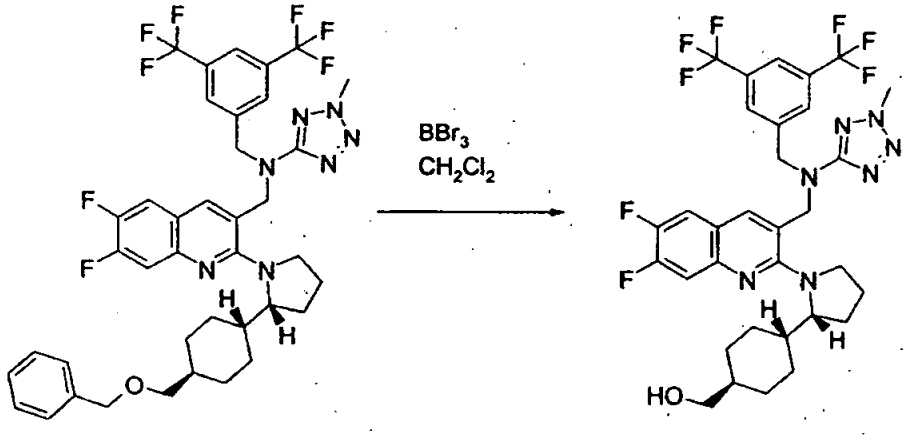


El MsCl (20 miligramos, 0.17 milimoles) se trata con una mezcla de N-[3-({N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-[2-(2-hidroxi-etil)-2H-tetrazol-5-il]-amino}-metil)-5,7-difluoro-quinolin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina (70 miligramos, 0.11 milimoles) y N,N-di-isopropil-etil-amina (25 miligramos, 0.19 milimoles) en tolueno (2 mililitros), y se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla se apaga mediante HCl acuoso 1N, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra, para dar el mesilato crudo. El mesilato resultante se disuelve con dimetil-amina 2M en tetrahidrofurano (1.0 mililitros), y la mezcla se agita a 70°C durante 2 días. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y CH_2Cl_2. La capa orgánica se filtra a través de un separador de fases, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar la N-{3-[(N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-{2-[2-(N",N"-dimetil-amino)-etil]-2H-tetrazol-5-il}-amino)-metil]-5,7-difluoro-quinolin-2-il}-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.

Valor Rf = 0.22 (hexano/AcOEt=3/1).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.02-1.13 (m, 2H), 1.10 (t, 3H), 1.39-1.65 (m, 6H), 2.12-2.20 (m, 1H),2.29 (s, 6H), 2.88-2.98 (m, 2H), 3.21-3.26 (m, 4H), 4.57-4.60 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 6.75-7.00 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.95 (s, 1H).

<u>Ejemplo 17:</u> Síntesis del *trans*-(4-{(R)-1-[3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil-6,7-difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il]-ciclohexil)-metanol.



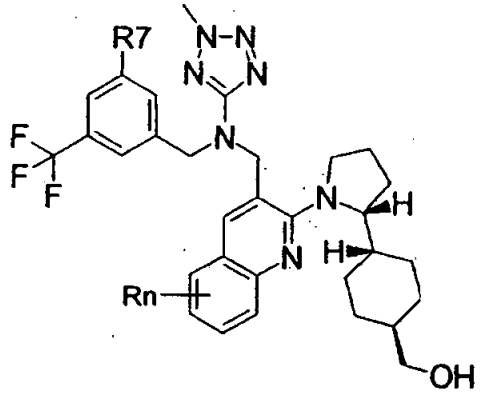
A una solución agitada de la *trans*-(2-{(R)-2-[4-(2-benciloxi-metil)-ciclohexil]-pirrolidin-1-il}-6,7-difluoro-quinolin-3-il-metil)-N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (7.47 gramos, 9.7 milimoles) en CH_2Cl_2 (80 mililitros), se le agrega por goteo BBr_3 (solución en CH_2Cl_2 1.0 M, 11.6 mililitros, 11.6 milimoles) a 0°C, y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se apaga mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso

saturado a 0°C, y se extrae con acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el *trans*-2-(4-{(R)-1-[3-({[N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil-6,7-difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexil)-metanol.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.73-0.95 (m, 2H),1.00-1.13 (m, 2H), 1.21 (t, 1H), 1.34-1.44 (m, 1H), 1.57-1.61 (m, 1H), 1.64-1.79 (m, 6H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.98-2.02 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 3.48-3.57 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.56 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.62-4.70 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.99 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.73 (s, 1H).

ESI-MS m/z: 684 [M+1]+.

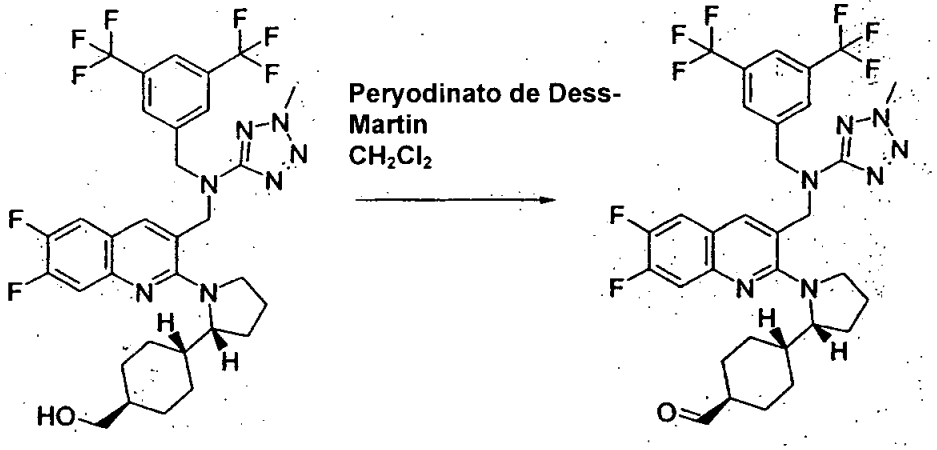
Ejemplo 18: Los siguientes compuestos se prepara a partir de la *trans*-N-(2-{(R)-2-[4-(2-benciloxi-metil)-ciclohexil]-pirrolidin-1-il}-quinolin-3-il-metilo sustituido)-N-[bencilo sustituido](2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17.



No.	Rn	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm)
18-1	7-F	CF_3	666 [M+1]+	0.74-0.96 (m, 2H), 1.01-1.14 (m, 2H), 1.21 (t, 1H),1.34-1.44 (m, 1H),1.54-1.61 (m, 1H), 1.66-1.79 (m, 6H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 3.51-3.59 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.58 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.67-4.73 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 7.00 (1H, ddd), 7.37 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.62-7.65 (m, 3H), 7.72 (s, 1H).
18-2	7-F	Cl	632 [M+1]+	0.75-0.96 (m, 2H), 1.01-1.13 (m, 2H), 1.21 (t, 1H), 1.34-1.45 (m, 1H), 1.51-1.61 (m, 1H), 1.66-1.80 (m, 6H), 1.85-1.92 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 3.22-3.27 (m, 1H), 3.40 (t, 2H), 3.51-3.59 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.46 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 4.66-4.73 (m, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.00 (1H, ddd), 7.31 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.37 (dd, 1H), 7.44 (1H, s), 7.47 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H).

No.	Rn	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm)
18-3	6,7-F_2	Cl	651 [M+1]+	0.77-0.98 (m, 2H), 1.11-1.14 (m, 2H), 1.19 (dd, 1H), 1.29-1.44 (m, 1H), 1.55-1.63 (m, 1H), 1.66-1.80 (m, 6H), 1.84-1.93 (m, 1H), 1.97-2.07 (m, 1H), 3.21 (dd, 1H), 3.40 (dd, 2H), 3.49-3.57 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.47 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H).

Ejemplo 19: **Síntesis del *trans*-4-{(R)-1-[3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-6,7-difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexan-carbaldehído**



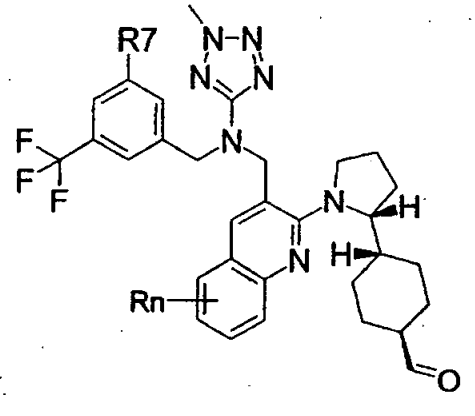
Se agrega peryodinato de Dess-Martin (4.07 gramos, 9.6 milimoles) a una suspensión del *trans*-(4-{(R)-1-[3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-6,7-

difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexil)-metanol (6.25 gramos, 9.1 milimoles) en CH_2Cl_2 (75 mililitros) a 0°C, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se apaga mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado, y se extrae con CH_2Cl_2. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el *trans*-4-{(R)-1-[3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-6,7-difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexan-carbaldehído.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.04-1.28 (m, 4H), 1.65-2.15 (m, 10H), 3.19-3.25 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.56 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.66-4.73 (m, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 9.55 (d, 1H).

ESI-MS m/z: 682 [M+1]+.

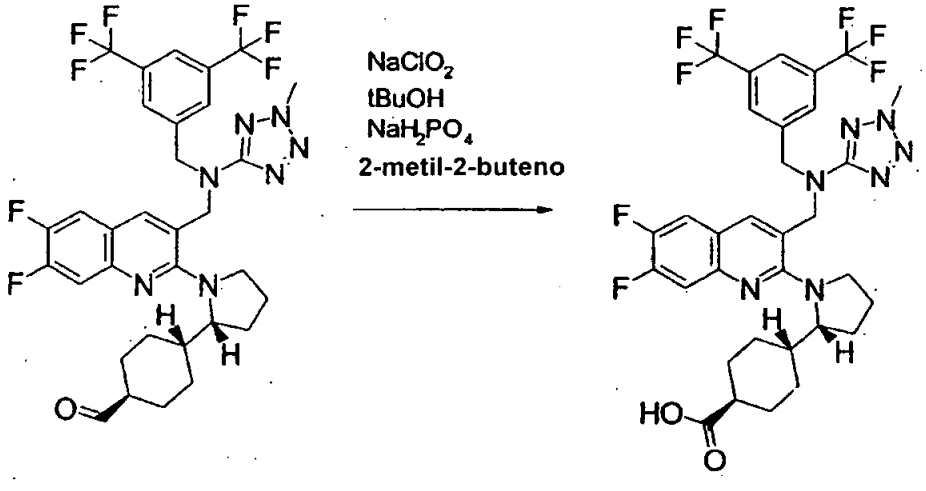
Ejemplo 20: Los siguientes compuestos se preparan a partir del *trans*-(4-{(R)-1-[3-({N-[bencilo sustituido]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-quinolin2-ilo sustituido]-pirrolidin-2-il}-ciclohexil)-metanol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19.



No.	Rn	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm)
20-1	7-F	CF_3	664	1.04-1.25 (m, 4H), 1.65-2.16 (m, 10H), 3.22-3.29 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H),4.20 (s, 3H), 4.59 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.71-4.77 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.96 (d, 1H), 7.02 (ddd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 9.55 (d, 1H).
20-2	7-F	Cl	630	1.04-1.25 (m, 4H),1.65-2.16 (m, 10H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.48 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.71-4.77 (m, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 7.02 (ddd, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 9.56 (d, 1H).
20-3	6,7-F_2	Cl	649	1.04-1.29 (m, 4H), 1.67-2.17 (m, 10H), 3.20-3.27 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.49 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.69

No.	Rn	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm)
				(dd, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 9.56 (d, 1H).

Ejemplo 21: **Síntesis del ácido *trans*-4-{(R)-1-[3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-6,7-difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexan-carboxílico.**



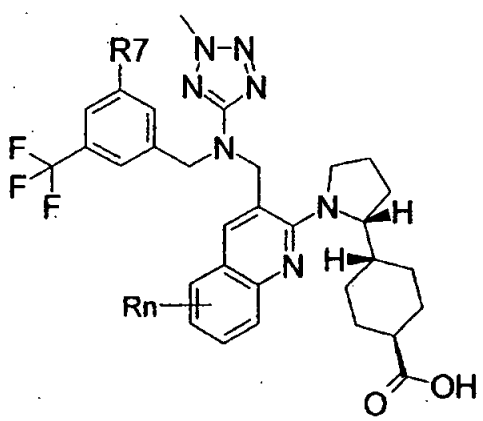
Una mezcla de $NaClO_2$ (2.20 gramos, 24 milimoles) y NaH_2PO_4 (2.19 gramos, 18 milimoles) en agua (40 mililitros), se agrega por goteo a una solución del *trans*-4-{(R)-1-[3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-6,7-difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexan-carbaldehído (4.15 gramos, 6.1 milimoles) en 2-metil-2-buteno (6.4 mililitros)/t-BuOH (40 mililitros) a 0°C, y la mezcla resultante se agita a temperatura

ambiente durante1.5 horas. La mezcla de reacción se apaga mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado a 0°C, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el ácido *trans*-4-{(R)-1-[3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-6,7-difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexan-carboxílico.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.01-1.04 (m, 2H), 1.22-1.43 (m, 2H), 1.55-1.80 (m, 5H), 1.85-2.05 (m, 4H), 2.21 (tt, 1H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.49-3.56 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.57 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.64-4.70 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.74 (s, 1H).

ESI-MS m/z: 698[M+1]+.

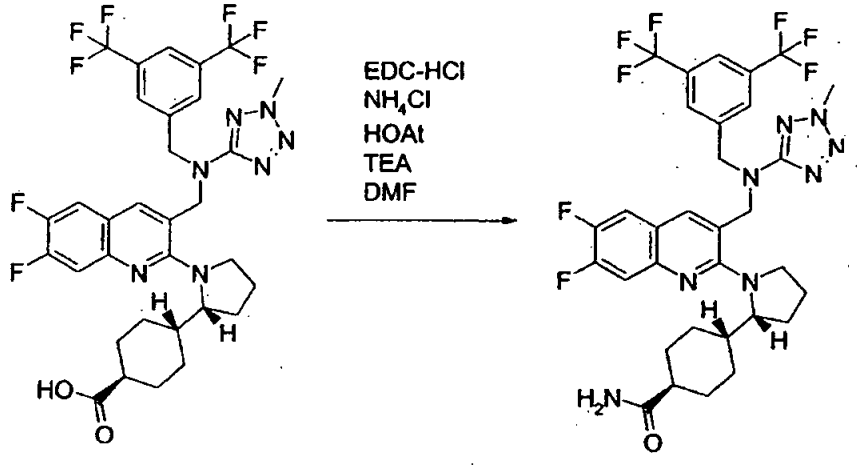
Ejemplo 22: Los siguientes compuestos se preparan a partir de *trans*-(4-{(R)-1-[3-({N-bencilo sustituido]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-quinolin-2-ilo sustituido]-pirrolidin-2-il}-ciclohexil)-metanol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21.



No.	Rn	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm)
22-1	7-F	CF_3	680	1.04-1.15 (m, 2H), 1.20-1.45 (m, 2H), 1.55-1.80 (m, 5H), 1.85-2.05 (m, 4H), 2.21 (tt, 1H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.60 (d, 2H), 4.68-4.76 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 7.02 (ddd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.73 (s, 1H).
22-2	7-F	Cl	646	1.02-1.14 (m, 2H), 1.23-1.45 (m, 2H), 1.55-1.80 (m, 5H), 1.85-2.05 (m, 4H), 2.22 (tt, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.49 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.69-4.75 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 7.01 (ddd, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.37(dd, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H).
22-3	6,7-F_2	Cl	665	1.03-1.15 (m, 2H), 1.25-1.44 (m, 2H), 1.60-1.82 (m, 5H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.96-2.07 (m, 3H), 2.17-2.27 (m, 1H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.51 (dd, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.64-4.75 (m, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H), 7.33 (s, 2H),

No.	Rn	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm)
				7.46 (s, 2H), 7.57 (s, 1H).

Ejemplo 23: **Síntesis de la amida del ácido *trans*-4-{(R)-1-[3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-6,7-difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexan-carboxílico.**



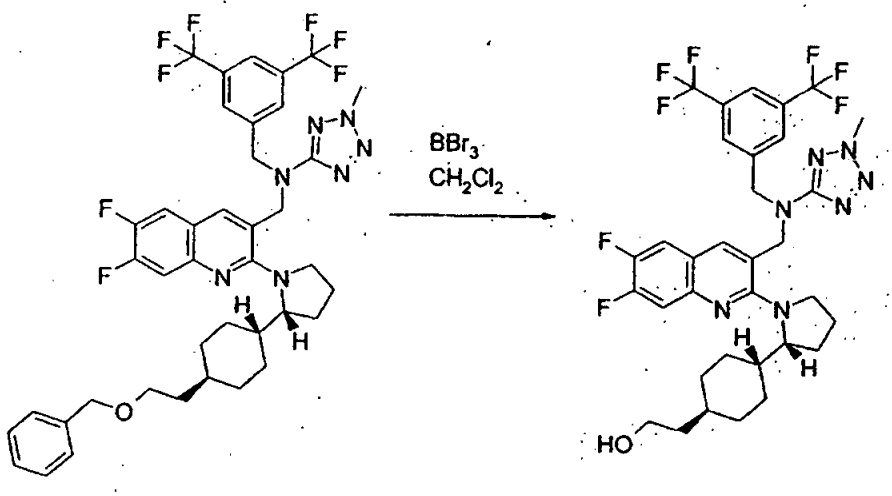
Una mezcla del ácido *trans*-(4-{(R)-1-[3-({N-[bencilo sustituido]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil)-quinolin-2-ilo sustituido]-pirrolidin-2-il}-ciclohexil)-acético (135 miligramos, 0.19 milimoles), NH_4Cl 21 miligramos, 0.38 milimoles), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (EDC•HCl, 56 miligramos, 0.29 milimoles), 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (HOAt, 26 miligramos, 0.19 milimoles), y trietil-amina (0.054 mililitros, 0.38 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro), se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de agregar H_2O, la mezcla de reacción se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca

sobre Na_2SO_4 y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar la amida del ácido *trans*-4-{(R)-1-[3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-6,7-difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexan-carboxílico como un jarabe incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.03-1.16 (m, 2H), 1.24-1.35 (m, 2H), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.63-1.81 (m, 5H), 1.87-1.97 (m, 3H), 1.99-2.11 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.58 (d, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.66 (dd, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.74 (s, 1H).

ESI-MS m/z: 697 [M+1]+.

<u>Ejemplo 24:</u> Síntesis del *trans*-2-(4-{(R)-1-[3-({[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil](2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-6,7-difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexil)-etanol.



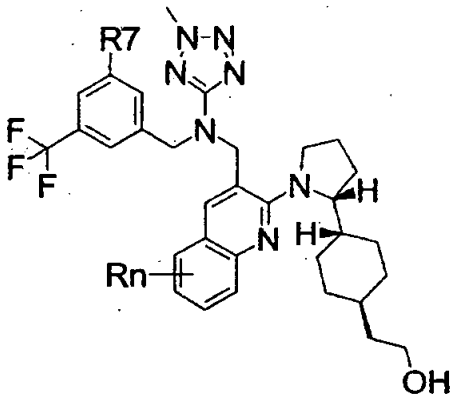
A una solución agitada de la *trans*-N-[2-((R)-2-{4-[2-(benciloxi)-

etil]-ciclohexil}-pirrolidin-1-il)-6,7-difluoro-quinolin-3-il-metil]-N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (11.0 gramos, 14.0 milimoles) en CH_2Cl_2 (120 mililitros), se le agrega por goteo BBr_3 (solución en CH_2Cl_2 1.0M, 18.0 mililitros, 18.0 milimoles) a 0°C, y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se apaga mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado, se extrae con acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el *trans*-2-(4-{(R)-1-[3-({[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-6,7-difluoro-quinolin--il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexil)-etanol.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.72-0.93 (m, 2H), 1.01-1.18 (m, 3H), 1.26-1.36 (m, 1H), 1.39-1.44 (m, 2H), 1.47-1.55 (m, 1H), 1.63-1.77 (m, 6H), 1.83-1.90 (m, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.48-3.55 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.24 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.61-4.67 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.99 (d,1H), 7.22 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.73 (s, 1H).

ESI-MS m/z: 698 [M+1]+.

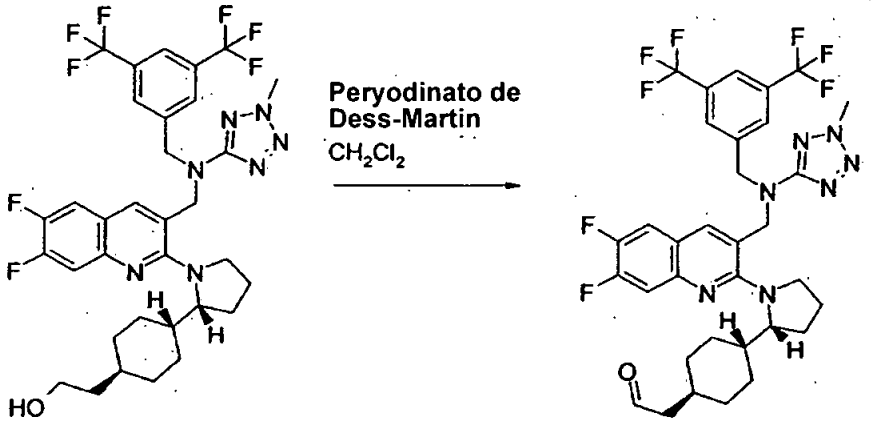
Ejemplo 25: Los siguientes compuestos se preparan a partir de la *trans*-N-(2-{(R)-2-[4-(2-benciloxi-etil)-ciclohexil]-pirrolidin-1-il}-quinolin-3-il-metilo sustituido)-N-[bencilo sustituido]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24.



No.	Rn	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm)
25-1	7-F	CF_3	680 [M+1]+	0.72-0.93 (m, 2H), 1.00-1.13 (m, 3H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.39-1.44 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 1H), 1.64-1.76 (m, 6H), 1.84-1.90 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.56 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.66-4.71 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 7.00 (ddd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.52-7.64 (m, 3H), 7.72 (s, 1H).
25-2	7-F	Cl	646	0.73-0.95 (m, 2H), 1.00-1.14 (m, 3H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.39-1.45 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 1H), 1.64-1.76 (m, 6H),1.84-1.90 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 3.63-3.68 (dt, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.45 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.65-4.73 (m,

No.	Rn	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm)
				1H), 4.74 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.00 (ddd, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H).
25-3	6,7-F_2	Cl	663 [M+1]+	0.77-0.88 (m, 2H), 1.01-1.10 (m, 2H), 1.11-1.14 (m, 1H), 1.25-1.36 (m, 1H), 1.39-1.44 (m, 2H), 1.65-1.78 (m, 6H), 1.83-1.87 (m, 1H), 1.97-2.03 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.46-3.55 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.45 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.59-4.63 (m, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.56 (s, 1H).

Ejemplo 26: **Síntesis del *trans*-(4-{(R)-1-[3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-6,7-difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexil)-aceto-aldehído.**



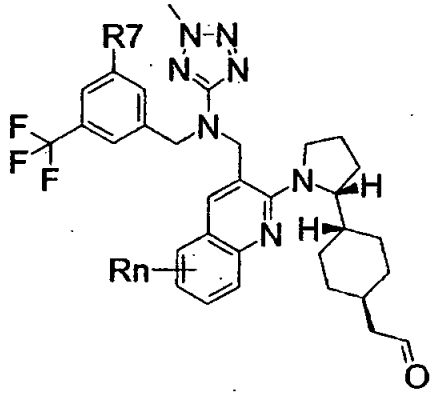
Se agrega peryodinato de Dess-Martin (6.40 gramos, 15 milimoles) a una suspensión de *trans*-2-(4-{(R)-1-[3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-6,7-difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexil)-etanol (8.80 gramos, 12.6 milimoles) en CH_2Cl_2 (160 mililitros) a 0°C, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se apaga mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado, y se extrae con CH_2Cl_2 dos veces. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el *trans*-(4-{(R)-1-[3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-6,7-difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexil)-aceto-aldehído.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.80-1.01 (m, 2H), 1.04-1.16 (m, 2H), 1.55-1.83 (m, 8H), 1.85-1.93 (m, 1H), 1.98-2.04 (m, 1H), 2.24 (dd, 2H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.48-3.56 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.54 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.63-4.69 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 7.22

(dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 9.72 (t, 1H).

ESI-MS m/z: 696 [M+1]+.

Ejemplo 27: Los siguientes compuestos se preparan a partir del *trans*-(4-{(R)-1-[3-({N-[bencilo sustituido]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-quinolin-2-ilo sustituido]-pirrolidin-2-il}-ciclohexil)-etanol, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 26.

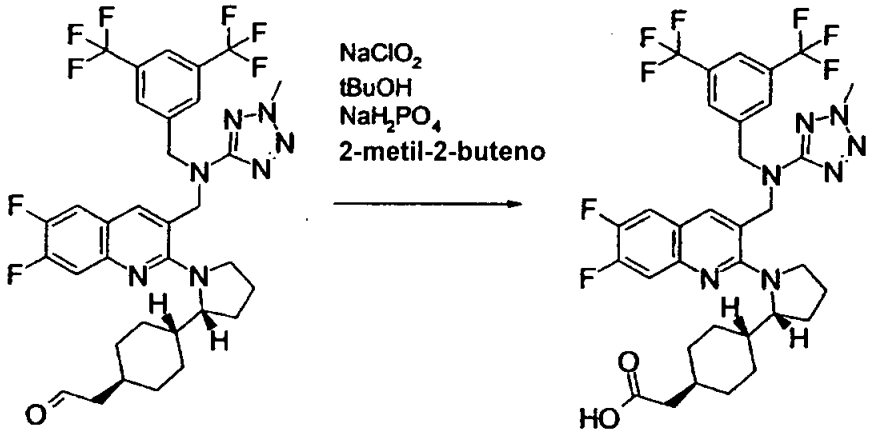


No.	Rn	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm)
27-1	7-F	CF_3	678 [M+1]+	0.80-1.01 (m, 2H), 1.04-1.16 (m, 2H), 1.55-1.83 (m, 8H), 1.85-1.93 (m, 1H), 1.98-2.04 (m, 1H), 2.24 (dd, 2H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.54-4.60 (m, 2H), 4.66-4.73 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.97 (d, 1H),

No.	Rn	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm)
				7.01 (ddd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.60-7.64 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 9.72 (t, 1H).
27-2	7-F	Cl	644 [M+1]+	0.81-1.04 (m, 2H), 1.05-1.16 (m, 2H), 1.55-1.82 (m, 8H), 1.84-1.93 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H), 2.25 (dd, 2H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.45 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.67-4.72 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.01 (ddd, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.62 (s, 1H), 9.73 (t, 1H).
27-3	6,7-F_2	Cl	661 [M+1]+	0.85-0.92 (m, 2H), 1.03-1.12 (m, 2H), 1.66-1.79 (m, 8H), 1.85-1.90 (m, 1H), 1.97-2.02 (m, 1H), 2.22-2.25 (m, 2H), 3.17-3.21 (m, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.45 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.61-4.65

No.	Rn	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm)
				(m, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H).

Ejemplo 28: **Síntesis del ácido *trans*-(4-{(R)-1-[3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-6,7-difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexil)-acético.**



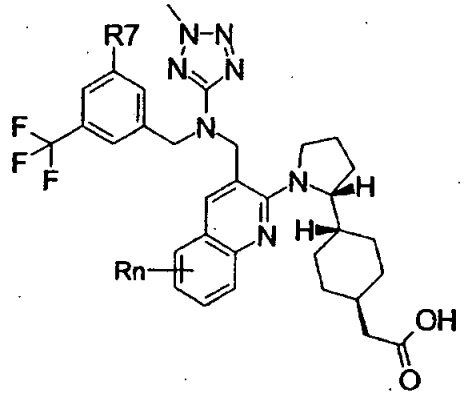
Una mezcla de $NaClO_2$ (4.60 gramos, 51 milimoles) y NaH_2PO_4 (4.30 gramos, 36 milimoles) en agua (20 mililitros), se agrega por goteo a una solución del *trans*-(4-{(R)-1-[3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-6,7-difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexil)-aceto-aldehído (7.10 gramos, 10.2 milimoles) en 2-metil-2-buteno (15 mililitros)/t-BuOH (115 mililitros) a temperatura ambiente, y la mezcla resultante se agita a

temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se apaga mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado a 0°C, y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar el ácido *trans*-(4-{(R)-1-[3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-6,7-difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexil)-acético.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.78-1.00 (m, 2H), 1.03-1.17 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 8H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.96-2.06 (m, 1H), 2.17 (d, 2H), 3.15-3.24 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.54 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.60-4.68 (m, 1H), 4.79 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.72 (s, 1H).

ES-MS m/z: 712 [M+1]+.

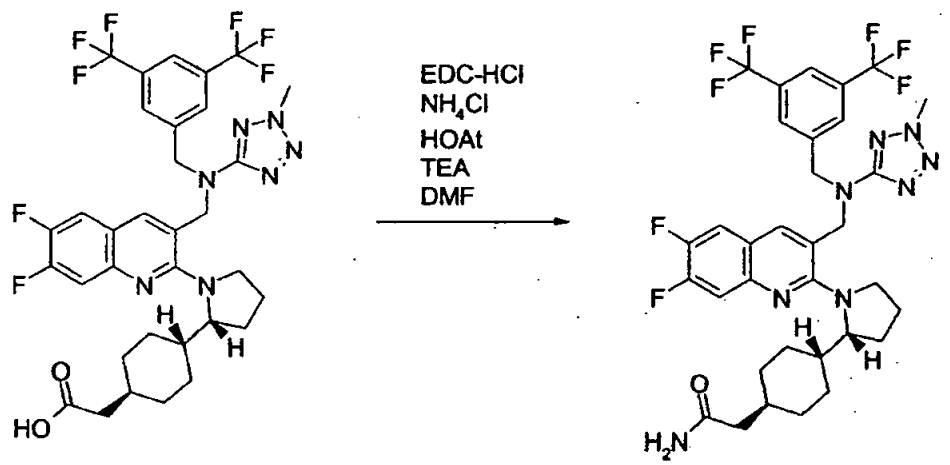
Ejemplo 29: Los siguientes compuestos se preparan a partir del *trans*-(4-{(R)-1-[3-({N-[bencilo sustituido]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-quinolin-2-ilo sustituido]-pirrolidin-2-il}-ciclohexil)-aceto-aldehído, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 28.



No.	Rn	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm)
29-1	7-F	CF_3	694 [M+1]+	0.80-1.02 (m, 2H), 1.04-1.17 (m, 2H), 1.50-1.82 (m, 8H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 2.17 (d, 2H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.45 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 4.65-4.72 (m, 1H), 4.73 (d, 1H), 4.95 (d, 1H), 7.00 (ddd, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H).
29-2	7-F	Cl	660 [M+1]+	0.80-1.00 (m, 1H), 1.04-1.15 (m, 2H), 1.50-1.80 (m, 8H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.95-2.04 (m, 1H), 2.17 (d, 2H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.57 (d, 2H), 4.65-4.72 (m, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 7.00 (ddd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.62 (s, 3H), 7.71 (s, 1H).
29-3	6,7-F_2	Cl	679 [M+1]+	0.83-0.96 (m, 2H), 1.04-1.10 (m, 2H), 1.52-1.78 (m, 8H), 1.85-1.88 (m, 1H), 1.97-2.03 (m, 1H), 2.17 (d, 2H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.45 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.65-4.70 (m, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.95

No.	Rn	R_7	MS	^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm)
				(d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H).

Ejemplo 30: **Síntesis para dar la amida del ácido *trans*-(4-{(R)-1-[3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-6,7-difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexil)-acético.**



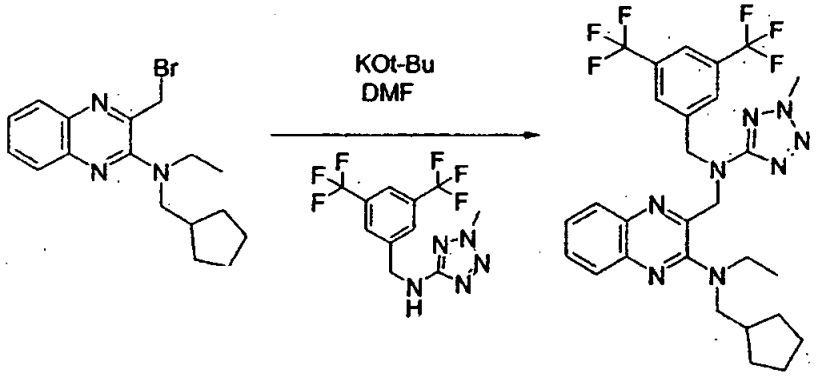
A una solución del clorhidrato de *trans*-(4-{(R)-1-[3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-6,7-difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexil)-acético (85 miligramos, 0.12 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (3 mililitros), se le agregan NH_4Cl (10 miligramos, 0.18 milimoles), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida (EDC•HCl, 41 miligramos, 0.18 milimoles), 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (HOAt, 24 miligramos,

0.18 milimoles), y una pequeña cantidad de trietil-amina. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava sucesivamente con agua y salmuera, y se seca sobre sulfato de magnesio. La evaporación del solvente y la purificación mediante columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo-hexano, proporcionan la amida del ácido *trans*-(4-{(R)-1-[3-({N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-6,7-difluoro-quinolin-2-il]-pirrolidin-2-il}-ciclohexil)-acético.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.79-0.98 (m, 2H), 1.05-1.14 (m, 2H), 1.47-1.81 (m, 8H), 1.87-1.93 (m, 1H), 2.02-2.07 (m, 3H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.55 (d, 2H), 4.57-4.68 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 5.30 (bs, 2H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.73 (s, 1H).

ESI-MS m/z: 710 [M+1]+.

<u>Ejemplo 31:</u> Síntesis de la N-[(3-{N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-quinoxalin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.



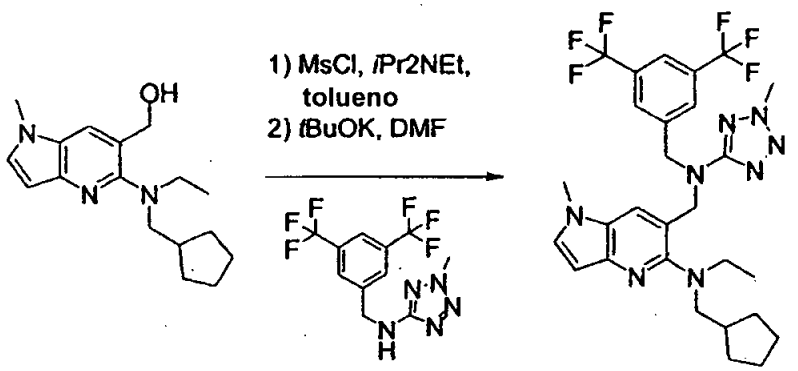
Se agrega terbutóxido de potasio (11 miligramos, 0.098

milimoles) a una solución de N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (46 miligramos, 0.14 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro) a 5°C, y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla se le agrega por goteo una solución en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro) de N-[3-(bromo-metil)-quinoxalin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina (38 miligramos, 0.11 milimoles) durante 3 minutos, y la mezcla se agita adicionalmente durante 30 minutos. Después de agregar HCl acuoso 1N, la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. La mezcla resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar la N-[(3-[N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil)-quinoxalin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.03-1.10 (m, 2H), 1.14 (t, 3H), 1.37-1.68 (m, 6H), 2.11-2.21 (m, 1H), 3.31 (q, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.93 (s, 4H), 7.45 (ddd, 1H), 7.57 (ddd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.75-7.80 (m, 2H).

ESI-MS m/z: 593 [M+1]+.

<u>Ejemplo 32:</u> Síntesis de la N-(6-{N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil-N'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-1-metil-1H-pirrolo-[3,2-b]-piridin-5-il)-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.



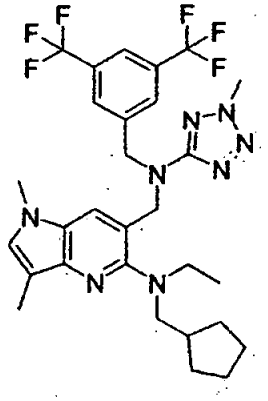
A una solución del {5-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-1-metil-1H-pirrolo-[3,2-b]-piridin-6-il]-metanol (85 miligramos, 0.30 milimoles) en tolueno (1.5 mililitros), se le agregan di-isopropil-etil-amina (0.062 mililitros, 0.35 milimoles) y cloruro de metan-sulfonilo (0.027 mililitros, 0.35 milimoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, se agrega H_2O. La mezcla se extrae con EtOAc, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra al vacío. A una solución de la N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (106 miligramos, 0.33 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (1.5 mililitros), se le agrega terbutóxido de potasio (54 miligramos, 0.44 milimoles) a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos, se agrega lentamente una solución del residuo en N,N-dimetil-formamida (1 mililitro), y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora. La mezcla de reacción se apaga con H_2O, y la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra, y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar la N-(6-{N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil-N'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino]-metil}-1-metil-1H-pirrolo-[3,2-b]-piridin-

5-il)-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.96-1.12 (m, 5H), 1.34-1.58 (m, 6H), 1.94-2.13 (m, 1H), 2.95-3.15 (m, 2H), 3.65-3.80 (m, 4H), 4.13-4.23 (m, 4H), 4.71 (s, 2H), 4.85-5.00 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.75 (s, 1H).

ESI-MS m/z: 595 [M+1]+.

<u>Ejemplo 33:</u> La N-(6-{N'-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amino}-metil-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,2-b]-piridin-5-il)-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina se prepara a partir del {5-[N-(ciclopentil-metil)-etil-amino]-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,2-b]-piridin-6-il}-metanol y la N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 32.



^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.99 (t, 3H), 1.03-1.12 (m, 2H), 1.34-1.56 (m, 6H), 1.94-2.08 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.00-3.09 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.72 (s, 1H).

ESI-MS m/z: 609 [M+1]+.

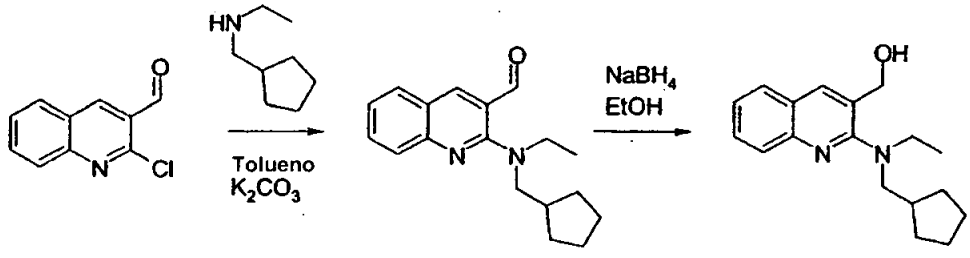
Ejemplo 34: **Actividad inhibidora de los compuestos.**

Ejemplo	IC_{50} µM (Regulador)	IC_{50} µM (Plasma humano)
1	0.16	0.26
2-6	0.028	0.092
2-7	0.044	0.075
2-8	0.04	0.024
2-10	0.036	0.037
2-12	0.12	0.094
2-13	0.032	0.082
2-15	0.043	0.062
2-17	0.25	0.22
2-22	0.16	0.03
3-2	0.039	0.043
3-4	0.06	0.062
3-5	0.12	0.11
6	0.054	0.039
13-4	0.0058	0.033
21	0.021	0.045

Ejemplo	IC_{50} µM (Regulador)	IC_{50} µM (Plasma humano)
28	0.025	0.039

El material de partida se puede preparar, por ejemplo, como sigue:

Ejemplo A: Preparación del {2-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-quinolin-3-il}-metanol.



Paso 1:

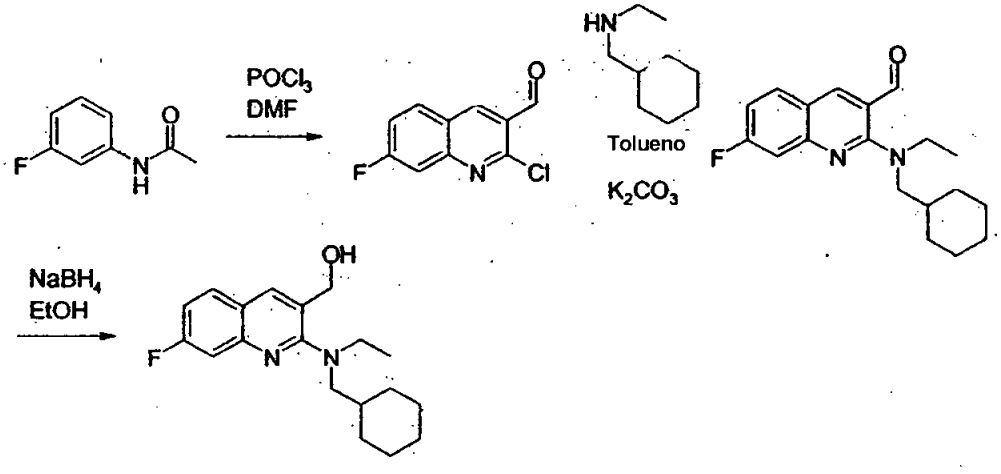
Una suspensión del 2-cloro-quinolin-3-carbaldehído (50 miligramos, 0.26 milimoles), N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amina (50 miligramos, 0.39 milimoles), y carbonato de potasio (54 miligramos, 0.39 milimoles) en tolueno, se irradia en un reactor de microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el 2-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-quinolin-3-carbaldehído.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.11-1.23 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 1.45-1.60 (m, 4H), 1.65-1.74 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 3.48 (d, 2H), 3.53 (q, 2H), 7.32 (ddd, 1H), 7.66 (ddd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 8.45 (s, 1H), 10.15 (s, 1H).

Paso 2:

A una solución del 2-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-quinolin-3-carbaldehído (25 miligramos, 0.088 milimoles) en etanol (1 mililitro), se le agrega borohidruro de sodio (5 miligramos, 0.13 milimoles), y la mezcla se agita durante 1 hora. Después de la adición de cloruro de amonio saturado y agua, la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra para dar el {2-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-quinolin-3-il}-metanol, el cual se utiliza sin mayor purificación.

Ejemplo B: Preparación del {2-[N-(ciclohexil-metil)-N-etil-amino]-7-fluoro-quinolin-3-il}-metanol.



Paso 1:

Se agrega lentamente por goteo un reactivo de Vilsmeier preparado a partir de N,N-dimetil-formamida (23 mililitros) y cloruro de fosforilo (78.4 mililitros) a 0-10°C, a la 3-fluoro-acetanilida (18.5 gramos, 0.12 moles), y la mezcla resultante se agita a 100°C durante 14 horas. La mezcla se vierte sobre agua helada, y se extrae con

CH_2Cl_2 dos veces. La capa orgánica combinada se seca, se filtra, y se concentra. El cristal se recolecta y se lava con CH_2Cl_2, para dar el 2-cloro-7-fluoro-quinolin-3-carbaldehído como un polvo color café.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.45 (ddd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.76 (s, 1H), 10.55 (s, 1H).

Paso 2:

Una suspensión del 2-cloro-7-fluoro-quinolin-3-carbaldehído (200 miligramos, 0.95 milimoles), N-(ciclohexil-metil)-N-etil-amina (140 miligramos, 0.99 milimoles), y carbonato de potasio (140 miligramos, 1.0 milimoles) en tolueno (3 mililitros), se agita y se pone a reflujo durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y luego se diluye con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con HCl 1N, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar el 2-[N-(ciclohexil-metil)-N-etil-amino]-7-fluoro-quinolin-3-carbaldehído.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.83-0.93 (m, 2H), 1.08-1.20 (m, 4H), 1.22 (t, 3H), 1.62-1.81 (m, 5H), 3.40 (d, 2H), 3.52 (q, 2H), 7.08 (ddd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.09 (s, 1H).

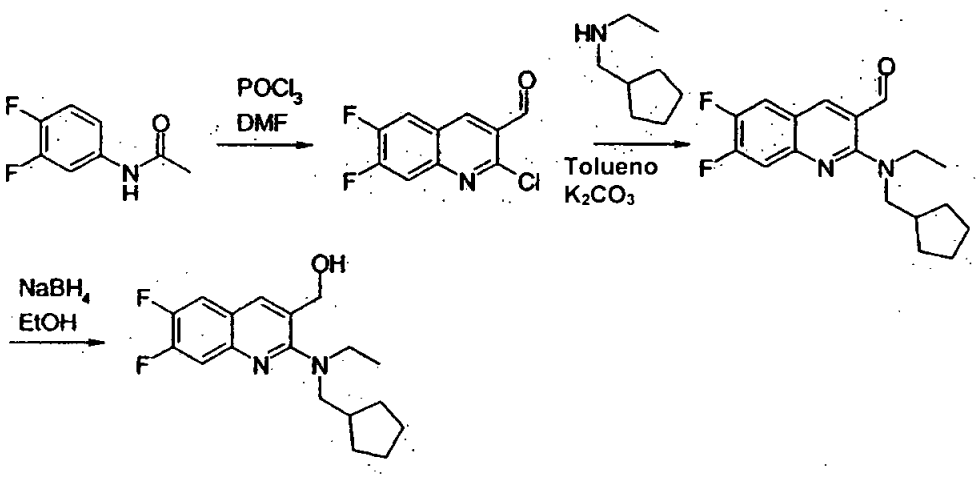
Paso 3:

A una mezcla del 2-[N-(ciclohexil-metil)-N-etil-amino]-7-fluoro-quinolin-3-carbaldehído (230 miligramos, 0.73 milimoles) en etanol (2 mililitros), se le agrega borohidruro de sodio (30 miligramos, 0.79 milimoles), y la mezcla se agita durante 2 horas. Después de la

adición de cloruro de amonio saturado y agua, la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra, para dar el [N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-quinolin-3-il]-metanol, el cual se utiliza sin mayor purificación.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.85-0.95 (m, 2H), 1.10-1.20 (m, 3H), 1.15 (t, 3H), 1.56-1.71 (m, 4H), 1.73-1.79 (m, 4H), 3.21 (d, 2H), 3.28 (q, 2H), 3.48 (brs, 1H), 4.82 (s, 2H), 7.14 (ddd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.98 (s, 1H).

Ejemplo C: Preparación del {2-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-6,7-difluoro-quinolin-3-il}-metanol.



Paso 1:

Se agrega cuidadosamente cloruro de fosforilo (147.1 mililitros) a la N,N-dimetil-formamida (32.5 mililitros) a 0-15°C, para preparar una solución del reactivo de Vilsmeier en cloruro de fosforilo, y la mezcla se calienta a 30°C para dar una mezcla color amarillo pálido transparente. Se agrega a la mezcla la 3,4-difluoro-acetanilida (30

gramos, 0.12 moles), y la mezcla resultante se agita a 80°C durante 30 minutos, a 90°C durante 30 minutos, a 100°C durante 18 horas, y finalmente a 120°C durante 2 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se vierte sobre agua helada (1,500 mililitros), y se extrae con CH_2Cl_2 siete veces (en total, 3,000 mililitros). La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El cristal color café se recolecta y se lava con CH_2Cl_2 para dar el 2-cloro-6,7-difluoro-quinolin-3-carbaldehído como un polvo amarillo pálido.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 7.73 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H),8.69 (s, 1H), 10.55 (s, 1H).

Paso 2:

Una suspensión del 2-cloro-6,7-difluoro-quinolin-3-carbaldehído (0.13 gramos, 0.56 milimoles), N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amina (0.15 gramos, 1.2 milimoles), y carbonato de potasio (0.15 gramos, 1.1 milimoles), en tolueno (2.0 mililitros), se agita y se pone a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el 2-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-6,7-difluoro-quinolin-3-carbaldehído.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.11-1.23 (m, 2H), 1.23 (t, 3H), 1.23 (t, 3H),1.47-1.63 (m, 4H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.33 (sep, 1H), 3.47 (d, 2H), 3.54 (q, 2H), 7.49 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 8.36 (s, 1H), 10.12 (s, 1H).

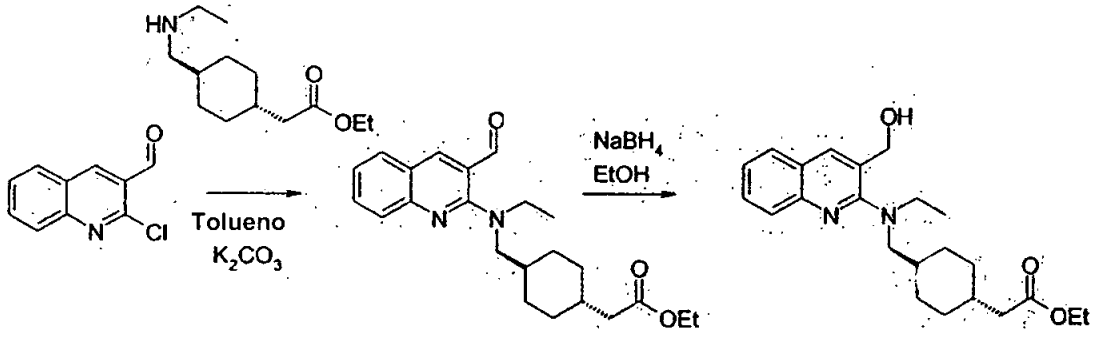
Paso 3:

A una mezcla del 2-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-6,7-

difluoro-quinolin-3-carbaldehído (0.10 gramos, 0.31 milimoles) en etanol (2.0 mililitros), se le agrega borohidruro de sodio (14 miligramos, 0.37 milimoles), y la mezcla se agita durante 2 horas. Después de la adición de cloruro de amonio saturado y agua, la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra para dar el {2-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino}-6,7-difluoro-quinolin-3-il}-metanol, el cual se utiliza sin mayor purificación.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.11-1.20 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 1.48-1.63 (m, 4H), 1.67-1.76 (m, 2H), 2.13 (sep, 1H), 3.23-3.28 (m, 4H), 3.85 (brs, 1H), 4.83 (brs, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H).

Ejemplo D: Preparación del *trans*-[4-({N-etil-N-[3-(hidroxi-metil)-quinolin-2-il]-amino}-metil)-ciclohexil]-acetato de etilo.



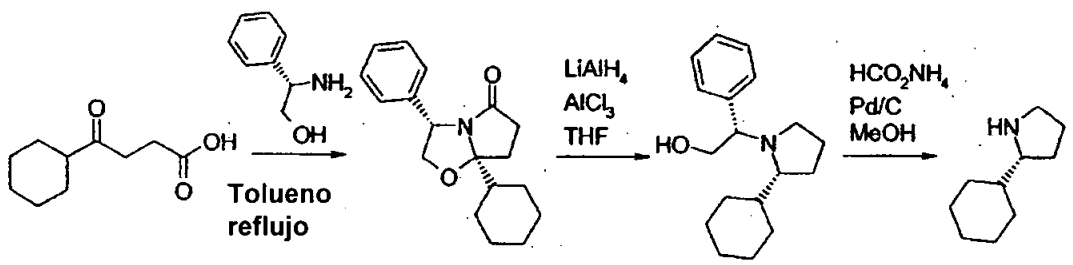
Una suspensión del 2-cloro-quinolin-3-carbaldehído (93 miligramos, 0.49 milimoles), *trans*-{4-[(N-etil-amino)-metil]-ciclohexil}-acetato de etilo (165 miligramos, 0.73 milimoles), y carbonato de potasio (134 miligramos, 0.97 milimoles) en tolueno (2

mililitros), se agita y se pone a reflujo durante 3 días. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El residuo crudo se disuelve en etanol (1.5 mililitros), y se trata con borohidruro de sodio (18 miligramos, 0.48 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la adición de cloruro de amonio saturado y agua, la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el *trans*-[4-({N-etil-N-[3-(hidroxi-metil)-quinolin-2-il]-amino}-metil)-ciclohexil]-acetato de etilo.

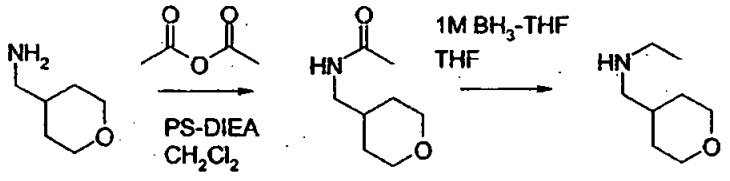
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.86-1.02 (m, 4H), 1.14 (t, 3H), 1.22 (t, 3H), 1.48-1.53 (m, 1H), 1.65-1.87 (m, 5H), 2.13 (d, 2H), 3.21 (d, 2H), 3.25 (q, 2H), 3.87 (brs, 1H), 4.85 (s, 2H), 7.39 (ddd, 1H), 7.60 (ddd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.99 (s, 1H).

Ejemplo E: **Preparación de la (R)-2-ciclohexil-pirrolidina.**

La (R)-2-ciclohexil-pirrolidina se prepara empleando los mismos procedimientos que para la (S)-2-ciclopentil-pirrolidina (se utiliza (S)-(+)-fenil-glicinol en lugar del (R)-(-)-fenil-glicinol, ver *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 1656-1662), como se muestra en seguida:



Ejemplo F: **Preparación de la etil-[(tetrahidro-piran-4-il)-metil)]-amina.**



Paso 1:

Se agrega PS-DIEA (Argonaut Technologies, 1.35 gramos, 4.5 milimoles) a una mezcla de C-(tetrahidro-piran-4-il)-metil-amina (345 miligramos, 3.0 milimoles) en CH_2Cl_2 (20 mililitros) a temperatura ambiente. Se agrega a la mezcla anhídrido acético (367 miligramos, 3.6 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, se agregan poliestireno de isocianato de metilo (Novabiochem, 1.84 gramos, 3.0 milimoles), y poliestireno de N-(2-amino-etil)-amino-metilo (Novabiochem, 1.07 gramos, 3.0 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se remueven las resinas mediante filtración, y las resinas se lavan con dicloro-metano. El filtrado y el lavado se combinan, y el solvente se remueve mediante evaporación al vacío, para dar la N-(tetrahidro-piran-4-il-metil)-acetamida.

ESI-MS m/z: 158 [M+1]+.

Tiempo de retención en UPLC: 0.94 minutos.

Paso 2:

Se agrega una solución de complejo de borano 1M-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (10.2 mililitros, 10.2 milimoles) a una solución de N-(tetrahidro-piran-4-il-metil)-acetamida (235

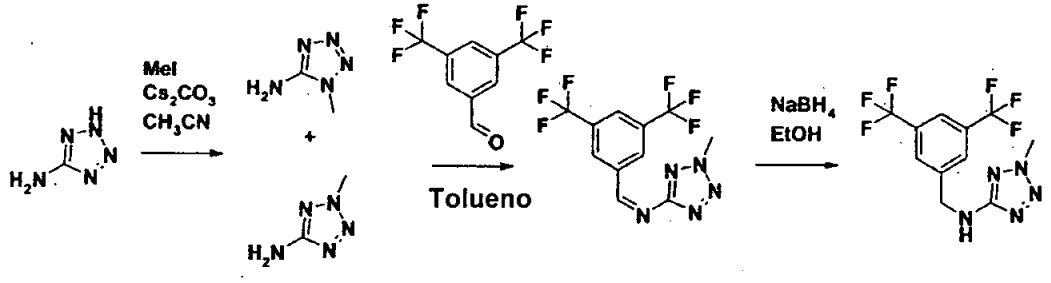
miligramos, 1.50 milimoles) en tetrahidrofurano (15 mililitros) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de gas de nitrógeno. Después de agitar durante 2 días, se agregan etanol (5 mililitros) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, se agrega HCl 1N (50 mililitros) a la mezcla, y se remueve una parte del tetrahidrofurano mediante evaporación al vacío. La mezcla se lava con éter, y se agrega NaOH 5N a la mezcla. El producto se extrae con CH_2Cl_2, y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra, para dar la N-etil-N-[(tetrahidro-piran-4-il)-metil)]-amina.

ESI-MS m/z: 144 [M+1]+.

Tiempo de retención de HPLC: 0.58 minutos.

Ejemplo G: Preparación de la N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina.

<Método 1>



Paso 1:

Se agrega yoduro de metilo (45 mililitros, 1.2 equivalentes, 0.72 moles) a una mezcla de 5-amino-tetrazol (51.1 gramos, 0.60 moles) y Cs_2CO_3 (235.0 gramos, 1.2 equivalentes, 0.72 moles) en acetonitrilo (500 mililitros), y la mezcla resultante se agita a 50°C

durante 18 horas. La mezcla (a 50°C) se filtra, y el residuo se lava con acetonitrilo caliente (50°C). El filtrado se concentra para dar la mezcla de los 5-amino-2-metil-tetrazol y 5-amino-1-metil-tetrazol deseados.

Paso 2:

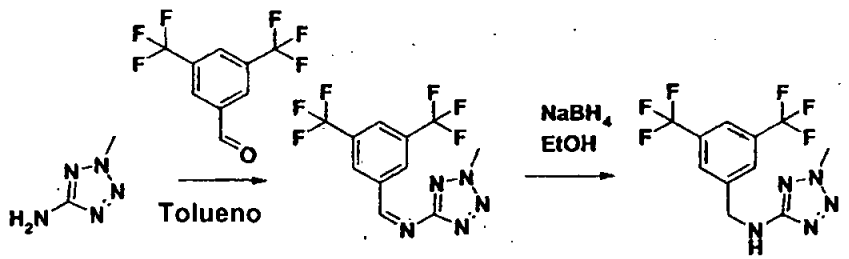
Una mezcla cruda del 5-amino-2-metil-tetrazol y 5-amino-1-metil-tetrazol se trata con 3,5-bis-(trifluoro-metil)-benzaldehído (48 mililitros, 71 gramos, 0.29 moles) en tolueno (780 mililitros), y la mezcla se agita y se pone a reflujo durante 5 horas. La mezcla resultante se filtra para remover el sólido insoluble (5-amino-1-metil-tetrazol), y el residuo se lava con tolueno caliente. El filtrado se concentra para dar la 2-metil-N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-fenil-metilen]-2H-tetrazol-5-amina cruda (70.1 gramos).

Paso 3:

Se agrega en porciones lentamente $NaBH_4$ (8.2 gramos, 0.22 moles) a una solución en EtOH (700 mililitros) de la 2-metil-N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-fenil-metilen]-2H-tetrazol-5-amina cruda a 0°C, y la mezcla se agita a temperatura durante 1 hora. Después de la adición de NH_4Cl acuoso saturado y agua a 0°C, la mezcla se concentra para remover 300 mililitros de EtOH, y se extrae con CH_2Cl_2 (300 mililitros, cuatro veces). La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar la N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina como un sólido cristalino blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.61 (s, 3H), 4.66 (d, 2H), 5.03 (t, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.83 (s, 1H).

<Método 2>



Paso 1:

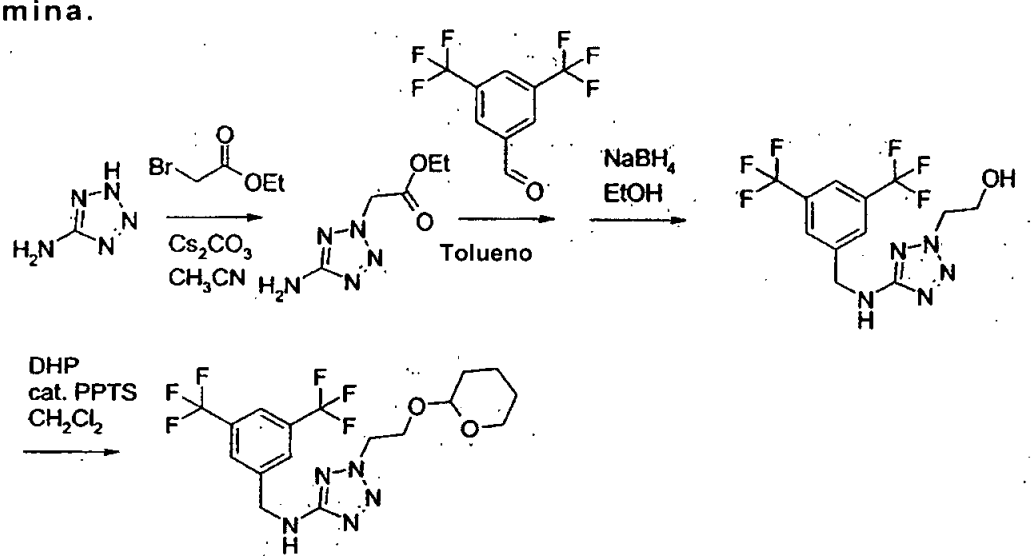
Una mezcla del 5-amino-2-metil-tetrazol (5.00 gramos, 50 milimoles) y el 3,5-bis-(trifluoro-metil)-benzaldehído (19.5 gramos, 81 milimoles) en tolueno (100 mililitros) se agita y se pone a reflujo durante 3 horas. La mezcla resultante se concentra para dar la 2-metil-N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-fenil-metilen]-2H-tetrazol-5-amina cruda.

Paso 2:

Se agrega en porciones lentamente $NaBH_4$ (1.2 gramos, 64 milimoles) a una solución en EtOH (100 mililitros), de la 2-metil-N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-fenil-metilen]-2H-tetrazol-5-amina cruda a 0°C, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la adición de NH_4Cl acuoso saturado y agua a 0°C, la mezcla se extrae con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar la N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina como un aceite cristalino blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.61 (s, 3H), 4.66 (d, 2H), 5.03 (t, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.83 (s, 1H).

Ejemplo H: **Preparación de la N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil)-bencil]-N-{2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etil]-2H-tetrazol-5-il}-amina.**



Paso 1:

Una mezcla de 5-amino-tetrazol (10.0 gramos, 0.12 moles), bromo-acetato de etilo (20.0 gramos, 0.12 moles), y Cs_2CO_3 (40.0 gramos, 0.13 moles) en acetonitrilo (220 mililitros), se agita y se pone a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfría a 50°C, y se filtra. El filtrado resultante se concentra para dar el producto de acoplamiento crudo. La mezcla del producto crudo y 3,5-bis-(trifluoro-metil)-benzaldehído (25.0 gramos, 0.10 moles) en tolueno (220 mililitros) se agita y se pone a reflujo durante 5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentra. Se agrega en porciones lentamente $NaBH_4$ (4.4 gramos, 0.12 moles) a la solución en EtOH (220 mililitros) del residuo

resultante, y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 días. Después de la adición de NH_4Cl acuoso saturado y agua, la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar el 2-(5-{N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-amino}-tetrazol-2-il)-etanol.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 2.43-2.55 (m, 1H), 4.08-4.12 (m, 2H), 4.55-4.58 (m, 2H), 4.67 (d, 2H), 5.07-5.12 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.84 (s, 2H).

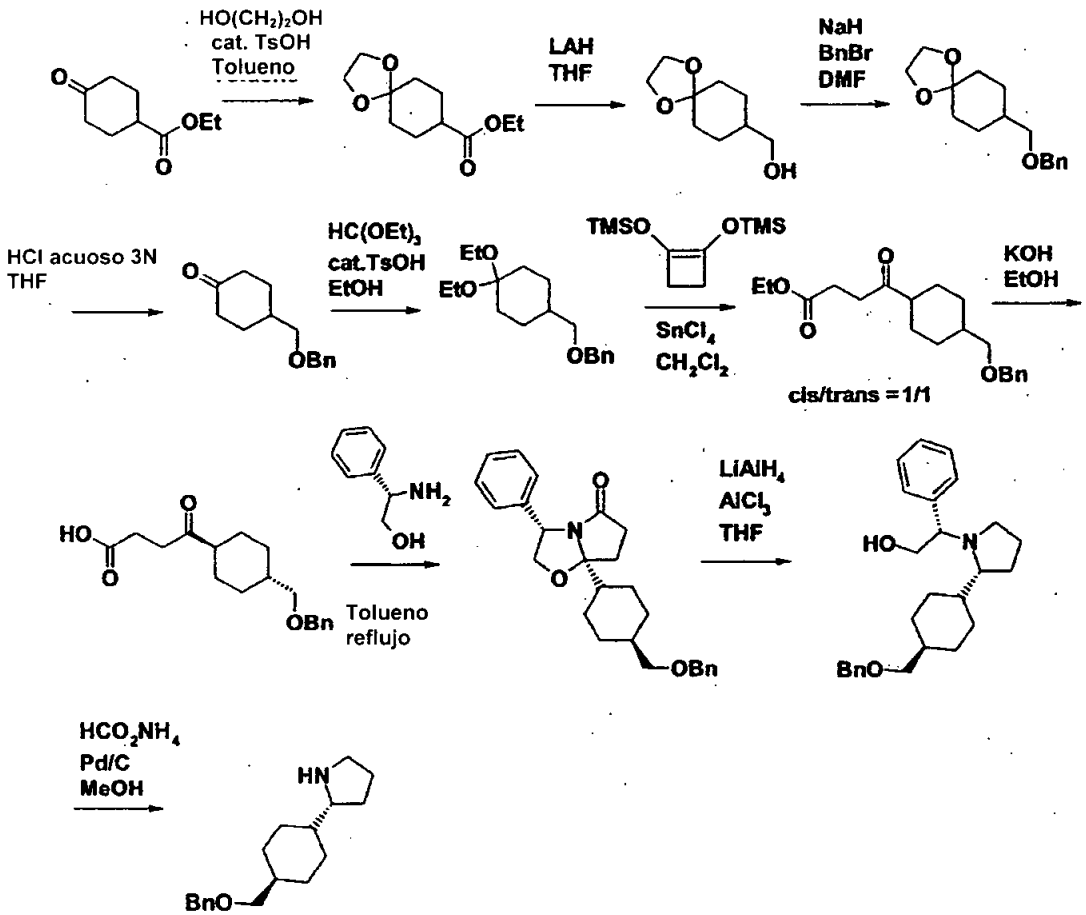
Paso 2:

Una mezcla del 2-(5-{N-[3,5-bis-(trifluoro-fenil)-bencil]-amino}-tetrazol-2-il)-etanol (0.68 gramos, 1.9 milimoles), 3,4-dihidro-2H-pirano (DHP, 0.35 gramos, 4.2 milimoles) y una cantidad catalítica de p-toluen-sulfonato de piridinio (PPTS, 0.050 gramos, 0.20 milimoles) en CH_2Cl_2 (10 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla resultante se apaga mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado, y se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar la N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-{2-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etil]-2H-tetrazol-5-il}-amina.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.42-1.76 (m, 6H), 3.43-3.48 (m, 1H), 3.68 (ddd, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 4.12-4.18 (m, 1H), 4.57-4.58 (m, 1H), 4.61 (t, 2H), 4.67 (d, 2H), 4.89-4.97 (m, 1H), 7.79 (s, 1H),

7.84 (s, 2H).

Ejemplo I: **Preparación de la *trans*-(R)-2-[(4-benciloxi-metil)-ciclohexil]-pirrolidina.**



Paso 1:

Una mezcla de de 4-etoxi-carbonilo-ciclohexanona (175 gramos, 1.03 moles), etilenglicol (70 mililitros), y ácido p-toluen-sulfónico (2.1 gramos) en tolueno (700 mililitros), se agita y se pone a reflujo durante 6 horas con remoción continua de agua utilizando

un aparato Dean-Stark. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregan a la mezcla de reacción $NaHCO_3$ acuoso saturado (1,500 mililitros) y EtOAc (800 mililitros). La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el etil-éster del ácido 1,4-dioxa-espiro-[4.5]-decan-8-carboxílico crudo (220 gramos) como un aceite amarillo, el cual se utiliza sin mayor purificación.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.24 (t, 3H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.75-1.86 (m, 4H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.29-2.35 (m, 1H), 3.94 (s, 4H), 4.12 (q, 2H).

Paso 2:

A una mezcla de hidruro de litio y aluminio (50.5 gramos, 1.06 moles) en tetrahidrofurano (800 mililitros), se le agrega cuidadosamente el etil-éster del ácido 1,4-dioxa-espiro-[4.5]-decan-8-carboxílico crudo (220 gramos) en tetrahidrofurano (700 mililitros) a 0°C durante 2.5 horas bajo una atmósfera de argón. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se agrega Na_2SO_4-10 H_2O (175 gramos) a 0°C, y la mezcla se agita durante 10 minutos adicionales. La materia insoluble se filtra, y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el (1,4-dioxa-espiro-[4.5]-dec-8-il)-metanol crudo como un aceite incoloro, el cual se utiliza sin mayor purificación.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.22-1.33 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 3H), 1.75-1.83 (m, 4H), 3.49 (d, 2H), 3.91-3.98 (m, 4H).

Paso 3:

A una mezcla de NaH (al 60 por ciento en aceite, 60.9 gramos, 1.52 moles) en N,N-dimetil-formamida (1,500 mililitros), se le agrega cuidadosamente el (1,4-dioxa-espiro-[4.5]-dec-8-il)-metanol crudo (150 gramos) en N,N-dimetil-formamida (50 mililitros) a 10°C bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agita durante 1 hora a la misma temperatura. A la mezcla se le agrega bromuro de bencilo (181 mililitros) a 10°C, y se continúa la agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Después de la adición de H_2O (70 mililitros) durante 10 minutos, la mezcla se vierte en la mezcla de H_2O (4,500 mililitros) y EtOAc (2,000 mililitros). La capa de agua se extrae con EtOAc, y la capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el 8-benciloxi-metil-1,4-dioxa-espiro-[4.5]-decano crudo como un aceite amarillo. El producto crudo se utiliza sin mayor purificación.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.22-1.33 (m, 2H), 1.50-1.59 (m, 2H), 1.62-1.74 (m, 1H), 1.73-1.86 (m, 4H), 3.31 (d, 2H), 3.90-3.97 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 7.26-7.35 (m, 5H).

Paso 4:

A una mezcla del 8-benciloxi-metil-1,4-dioxa-espiro-[4.5]-decano crudo (297 gramos) en tetrahidrofurano (600 mililitros), se le agrega HCl 3N (900 mililitros) a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante la noche. Después de la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado, la mezcla se extrae con EtOAc. La capa de agua se extrae con EtOAc, y la capa orgánica combinada se lava con salmuera, se

seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida. La mezcla cruda se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar la 4-benciloxi-metil-ciclohexanona.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.41-1.53 (m, 2H), 2.03-2.18 (m, 3H), 2.28-2.43 (m, 4H), 3.39 (d, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.26-7.38 (m, 5H).

Paso 5:

La 4-benciloxi-metil-ciclohexanona (168 gramos, 0.77 moles) se disuelve en etanol (2,000 mililitros), y luego se agregan *orto*-formato de trietilo (350 mililitros) y ácido *p*-toluen-sulfónico (13.3 gramos). La mezcla resultante se agita y se pone a reflujo durante 6 horas. Después de la adición de trietil-amina (10.5 mililitros) a temperatura ambiente, la mezcla se concentra (500 mililitros). Después de la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado, la mezcla resultante se extrae con EtOAc. La capa de agua se extrae con EtOAc, y la capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida. La mezcla cruda se purifica mediante cromatografía en columna en un cojín corto de gel de sílice, para proporcionar el (4,4-dietoxi-ciclohexil-metoxi-metil)-benceno.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.12-1.19 (m, 2H), 1.16 (t, 3H), 1.17 (t, 3H), 1.31-1.42 (m, 2H), 1.62-1.75 (m, 3H), 1.97-2.04 (m, 2H), 3.31 (d, 2H), 3.41 (q, 2H), 4.50 (q, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.25-7.37 (m, 5H).

Paso 6:

A una mezcla de tetracloruro de estaño (199 gramos, 0.77 moles) en CH_2Cl_2 (1,800 mililitros), se le agregan (4,4-dietoxi-ciclohexil-metoxi-metil)-benceno (225 gramos) y 1,2-bis-8trimetil-siloxi)-ciclobuteno (176 gramos, 0.77 moles) en CH_2Cl_2 (900 mililitros) de -56°C a -47°C durante 40 minutos. La mezcla se agita durante 15 minutos a -50°C. La mezcla de reacción fría se vierte en agua (5,000 mililitros), y la capa de agua se extrae con CH_2Cl_2. La capa orgánica combinada se lava con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida. La mezcla cruda se purifica mediante cromatografía en columna en un cojín corto de gel de sílice, para proporcionar el 4-[4-(benciloxi-metil)-ciclohexil]-4-oxo-butirato de etilo (*cis/trans* = 1/1) como un aceite amarillo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, mezcla de 1:1 de *cis:trans*,), δ (ppm): 0.97-1.08 (m, 1H), 1.24 (t, 3H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.55-1.67 (m, 3H), 1.77-1.98 (m, 3H), 2.34 (tt, 0.5H), 2.51-2.58 (m, 0.5H), 2.57 (t, 2H), 2.74 (t, 1H), 2.75 (t, 1H), 3.29 (d, 1H), 3.32 (d, 1H), 4.12 (q, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 7.25-7.37 (m, 5H).

Paso 7:

Se agrega hidróxido de potasio (17.0 gramos, 0.30 moles) a una solución en EtOH (300 mililitros) de 4-[4-benciloxi-metil)-ciclohexil]-4-oxo-butirato de etilo (*cis/trans* = 1/1, 33.0 gramos, 0.10 moles), y la mezcla se agita a 85°C durante 2 horas. Después de enfriar a 0°C, se agrega HCl 5N a la mezcla (para alcanzar un pH de 2 a 3), y la mezcla se concentra para remover el etanol. La mezcla

cruda se extrae con EtOAc. La capa de agua se extrae con EtOAc, y la capa orgánica combinada se lava con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el ácido 4-[4-benciloxi-metil)-ciclohexil]-4-oxo-butírico crudo (*cis/trans* = aproximadamente 1/6). Se agrega la mezcla de éter-hexano (aproximadamente 1:4, 120 mililitros) al sólido resultante, y se sonica. El cristal se recolecta mediante filtración, se lava con una pequeña cantidad de éter-hexano (1:4), y se seca, para dar el ácido *trans*-4-[4-(benciloxi-metil)-ciclohexil]-4-oxo-butírico como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.97-1.09 (m, 2H), 1.31-1.43 (m, 2H), 1.56-1.68 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 4H), 2.34 (tt, 1H), 2.62 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.29 (d,2H), 4.49 (s, 2H), 7.26-7.38 (m, 5H).

Paso 8:

A una solución agitada de (S)-(+)-fenil-glicinol (6.85 gramos, 50 milimoles) en tolueno (150 mililitros), se le agrega el ácido *trans*-4-[4-(benciloxi-metil)-ciclohexil]-4-oxo-butírico (15.2 gramos, 50 milimoles), y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 4 horas con remoción continua de agua, utilizando un aparato Dean-Stark. La mezcla resultante se concentra, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la *trans*-(3S,7aS)-7a-[4-(benciloxi-metil)-ciclohexil]-3-fenil-tetrahidro-pirrolo-[2,1-b]-oxazol-5-ona.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.73-0.89 (m, 2H),1.08-1.21 (m, 2H), 1.51 (tt, 1H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.83-2.97 (m, 4H), 1.98 (tt, 1H),

2.43 (ddd, 1H), 2.58 (ddd, 1H), 2.75 (dt, 1H), 3.23 (d, 2H), 4.07 (dd, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.64 (t, 1H), 5.19 (t, 1H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.24-7.38 (m, 8H).

Paso 9:

A una mezcla enfriada (0°C) de $AlCl_3$ anhidro (4.70 gramos, 35milimoles) en tetrahidrofurano (120 mililitros), se le agrega lentamente hidruro de litio y aluminio (4.34 gramos, 115 milimoles), y la mezcla resultante se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de tetrahidrofurano agitada y enfriada (-78°C) resultante, se le agrega una solución de *trans*-(3S,7aS)-7a-[4-(benciloxi-metil)-ciclohexil]-3-fenil-tetrahidro-pirrolo-[2,1-b]-oxazol-5-ona (15.5 gramos, 38 milimoles) en tetrahidrofurano (80 mililitros) durante 30 minutos. La mezcla resultante se agita a la misma temperatura durante 1.5 horas, y luego se calienta a temperatura ambiente, y se agita durante 15 minutos adicionales. La mezcla resultante se enfría a 0°C, se apaga con la adición cuidadosa de Na_2SO_4-$10H_2O$ (5.0 gramos), y se agita durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente. La materia insoluble se filtra, y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el *trans*-(S)-2-{(R)-2-[4-benciloxi-metil)-ciclohexil]-pirrolidin-1-il}-2-fenil-etanol, el cual se utiliza sin mayor purificación.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.95-1.16 (m, 4H), 1.40-1.66 (m, 6H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.87-2.93 (m, 1H), 3.31 (dd, 2H), 3.59-3.65 (m, 1H), 3.96-4.04 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.15-7.17 (m, 2H),

7.25-7.49 (m, 8H).

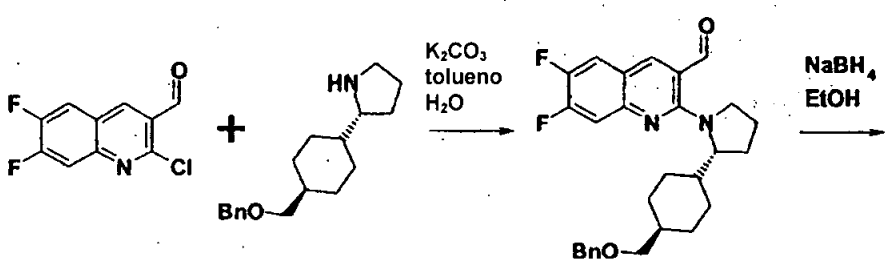
Paso 10:

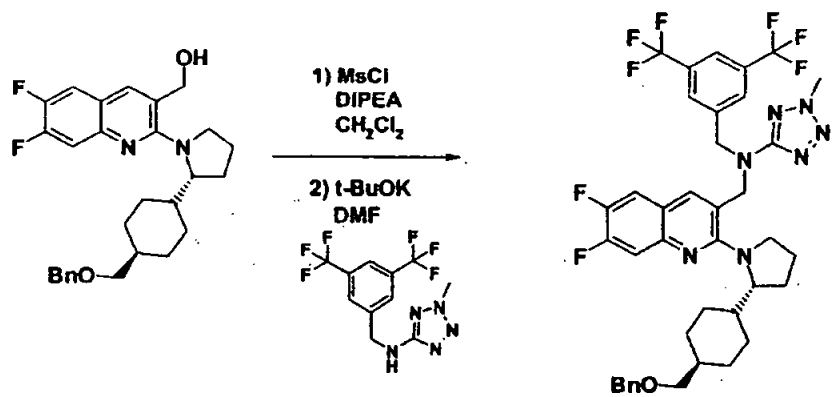
A una mezcla agitada de formato de amonio anhidro (6.87 gramos, 0.11 moles) y *trans*-(S)-2-{(R)-2-[4-benciloxi-metil)-ciclohexil]-pirrolidin-1-il}-2-fenil-etanol (10.7 gramos, 0.027 moles) en MeOH (135 mililitros), se le agrega paladio al 10 por ciento sobre carbón (0.54 gramos), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Se agregan formato de amonio anhidro (3.45 gramos) y paladio al 10 por ciento sobre carbón (0.54 gramos), y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante otras 3 horas. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se concentra. El residuo crudo (18.26 gramos) se disuelve con HCl 1N, y se extrae con éter para remover el alcohol fenetílico. La capa de agua se neutraliza mediante la adición de NaOH 2N, y se extrae con CH_2Cl_2. La capa de CH_2Cl_2 combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra, para dar la *trans*-(R)-2-[4-benciloxi-metil)-ciclohexil]-pirrolidina cruda (6.54 gramos). A una mezcla de la *trans*-(R)-2-[4-benciloxi-metil)-ciclohexil]-pirrolidina cruda en EtOH (20 mililitros), se le agrega ácido L-tartárico (3.59 gramos, 0.024 moles). La mezcla se calienta a 60°C, hasta que la mezcla se hace transparente, y luego la mezcla se enfría lentamente a temperatura ambiente. El precipitado resultante se filtra y se enjuaga con EtOH adicional, para proporcionar la sal de ácido tartárico de la *trans*-(R)-2-[4-benciloxi-metil)-ciclohexil]-pirrolidina

pura, como cristales grisáceos. La sal de ácido tartárico se disuelve en NaOH acuoso 1N, y se extrae con CH_2Cl_2. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora, para proporcionar la *trans*-(R)-2-[4-benciloxi-metil)-ciclohexil]-pirrolidina pura.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.89-1.06 (m, 4H), 1.11-1.20 (m, 1H), 1.24-1.34 (m, 1H), 1.46-1.78 (m, 4H), 1.80-1.89 (m, 3H), 1.95-2.00 (m, 1H), 2.62 (dt, 1H), 2.81 (ddd, 1H), 2.99 (ddd, 1H), 3.27 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.22-7.36 (m, 5H).

<u>Ejemplo J:</u> Preparación de la *trans*-N-(2-{(R)-2-[4-(2-benciloxi-metil)-ciclohexil]-pirrolidin-1-il}-6,7-difluoro-quinolin-3-il-metil)-N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil](2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina.





Paso 1:

Una suspensión de 2-cloro-6,7-difluoro-quinolin-2-carbaldehído (4.97 gramos, 18 milimoles), *trans*-(R)-2-[(4-benciloxi-metil)-ciclohexil]-pirrolidina (5.39 gramos, 20 milimoles), y carbonato de potasio (2.97 gramos, 21 moles) en tolueno (100 mililitros) y agua (10 mililitros), se agita y se pone a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y luego se diluye con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, ácido cítrico acuoso, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el 2-{(R)-2-[4-(benciloxi-metil)-ciclohexil]-pirrolidin-1-il}-6,7-difluoro-quinolin-3-carbaldehído como un jarabe amarillo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.81-1.04 (m, 2H), 1.08-1.21 (m, 2H), 1.55-1.74 (m, 3H), 1.76-1.90 (m, 4H), 1.91-2.07 (m, 3H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.25 (d, 2H), 3.69 (dt, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.66-4.74 (m, 1H), 7.26-7.34 (m, 5H), 7.40-7.47 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 10.13 (s, 1H).

Paso 2:

El 2-[(R)-2-[4-(benciloxi-metil)-ciclohexil]-pirrolidin-1-il}-6,7-difluoro-quinolin-3-carbaldehído (7.25 gramos, 16 milimoles) se disuelve con metanol (80 mililitros), y se trata con borohidruro de sodio (0.30 gramos, 7.9 milimoles) a 0°C, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la adición de agua y acetato de etilo, la mezcla se concentra

parcialmente para remover el etanol. La mezcla se extrae con EtOAc, y la capa orgánica se lava con salmuera, NH_4Cl acuoso saturado, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar el (2-{(R)-2-[4-(benciloxi-metil)-ciclohexil]-pirrolidin-1-il}-6,7-difluoro-quinolin-3-il)-metanol como un jarabe amarillo. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.74-0.97 (m, 2H), 1.00-1.14 (m, 2H), 1.49-1.63 (m, 2H), 1.69-1.84 (m, 8H), 1.88-2.05 (m, 2H), 2.44 (dd, 1H), 3.21 (d, 2H), 3.27-3.33 (m, 1H), 3.60 (dt, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.62-4.66 (m, 1H), 4.73 (dd, 1H), 4.87 (dd, 1H), 7.22-7.34 (m, 5H), 7.37 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H).

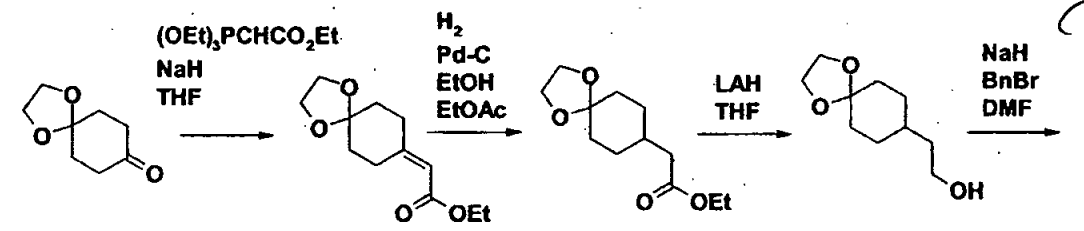
Paso 3:

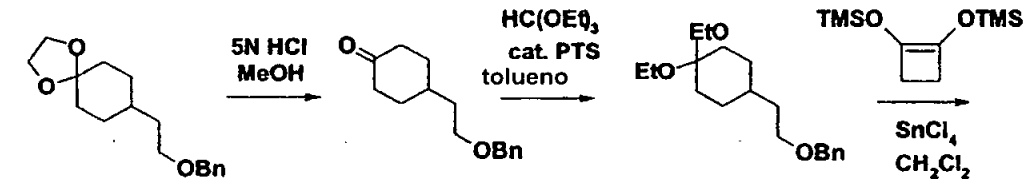
Se agrega por goteo cloruro de metan-sulfonilo (1.52 mililitros, 20 milimoles) a una mezcla de (2-{(R)-2-[4-(benciloxi-metil)-ciclohexil]-pirrolidin-1-il}-6,7-difluoro-quinolin-3-il)-metanol (7.03 gramos, 15 milimoles) y N,N-di-isopropil-etil-amina (DIPEA, 3.41 mililitros, 15 milimoles) en tolueno (75 mililitros) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla, se le agregan agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra al vacío. El residuo se disuelve con tolueno y se concentra al vacío para dar la (2-{(R)-2-[4-(benciloxi-metil)-ciclohexil]-pirrolidin-1-il}-3-(cloro-metil)-6,7-difluoro-quinolina cruda. A una mezcla de la N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (5.68 gramos, 18 milimoles)

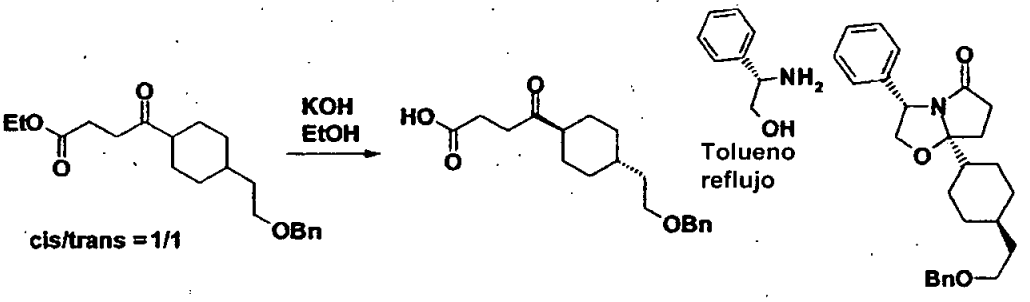
en N,N-dimetil-formamida (60 mililitros), se le agrega terbutóxido de potasio (2.03 gramos, 18 milimoles) a 0°C, y la mezcla resultante se agita durante 30 minutos a la misma temperatura. A la mezcla se le agrega por goteo la (2-{(R)-2-[4-(benciloxi-metil)-ciclohexil]-pirrolidin-1-il}-3-(cloro-metil)-6,7-difluoro-quinolina cruda disuelta en N,N-dimetil-formamida (30 mililitros) a 0°C, y la mezcla resultante se agita durante 1 hora a la misma temperatura. Se agrega terbutóxido de potasio (1.70 gramos, 14 milimoles) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agita durante otra hora a temperatura ambiente. Después de agregar agua, la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. La mezcla resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar la *trans*-N-(2-{(R)-2-[4-(2-benciloxi-metil)-ciclohexil]-pirrolidin-1-il}-6,7-difluoro-quinolin-3-il-metil)-N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil](2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina como un sólido amorfo amarillo.

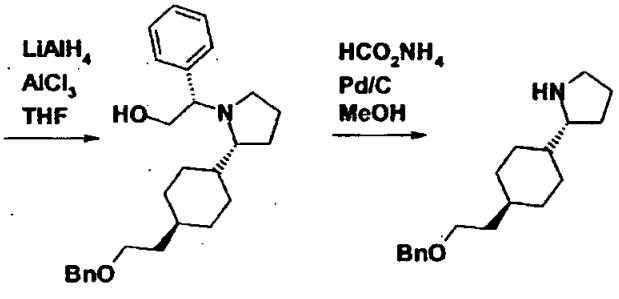
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.74-0.95 (m, 2H), 0.99-1.12 (m, 2H), 1.48-1.59 (m, 2H), 1.64-1.83 (m, 6H), 1.84-1.90 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 1H), 3.16-3.22 (m, 1H), 3.22 (d, 2H), 3.49-3.55 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.55 (d, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.60-4.65 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.25-7.33 (m, 5H), 7.47 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.72 (s, 1H).

Ejemplo K: **Preparación de la *trans*-(R)-2-[4-(2-benciloxi-etil)-ciclohexil]-pirrolidina.**









Paso 1:

Se agrega fosfono-acetato de trietilo (146 mililitros, 0.74 moles) a una suspensión de NaH (al 60 por ciento en aceite, 29.5 gramos, 0.74 moles) en tetrahidrofurano (2,500 mililitros) a 0-5°C, y la mezcla se agita durante 30 minutos a la misma temperatura. A la mezcla se le agrega por goteo monoetilen-acetal de 1,4-diciclohexanodiona (100 gramos, 0.64 moles) en tetrahidrofurano (700 mililitros) a 0-5°C,

y se continúa la agitación durante 1 hora a la misma temperatura. Después de la adición de H_2O (1,500 mililitros), la mezcla se extrae con EtOAc (3,000 mililitros). La capa de agua se extrae con EtOAc (1,500 mililitros, dos veces), y la capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el 8-etoxi-carbonil-metiliden-1,4-dioxa-espiro-[4.5]-decano (172.9 gramos) como un aceite incoloro. El producto crudo se utiliza sin mayor purificación.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.28 (t, 3H), 1.74-1.80 (m, 4H), 2.38 (ddd, 2H), 3.00 (ddd, 2H), 3.98 (s, 4H), 4.15 (q, 2H), 5.67 (s, 1H).

Paso 2: Una suspensión del 8-etoxi-carbonil-metiliden-1,4-dioxa-espiro-[4.5]-decano crudo (172.9 gramos), paladio al 10 por ciento sobre carbón (53.2 por ciento húmedo, 6.5 gramos) en EtOAc/MeOH (1,250 mililitros y 400 mililitros), se agita bajo una atmósfera de H_2 a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el 8-etoxi-carbonil-metil-1,4-dioxa-espiro-[4.5]-decano crudo. El producto crudo se utiliza sin mayor purificación.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.25 (t, 3H),1.27-1.37 (m, 2H), 1.57 (ddd, 2H), 1.70-1.78 (m, 4H),1.80-1.90 (m, 1H), 2.22 (d, 2H),3.91-3.95 (m, 4H), 4.13 (q, 2H).

Paso 3:

A una mezcla de hidruro de litio y aluminio (42.5 gramos, 1.12 moles) en tetrahidrofurano (1,200 mililitros), se le agrega

cuidadosamente una solución del 8-etoxi-carbonil-metil-1,4-dioxa-espiro-[4.5]-decano crudo (174.7 gramos) en tetrahidrofurano (640 mililitros) a 0°C, bajo una atmósfera de argón. Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se agrega Na_2SO_4-$10H_2O$ (360.9 gramos) a 0°C, y la mezcla se agita durante 3 horas adicionales. La materia insoluble se filtra y se lava con EtOAc, y el filtrado se concentra al vacío para proporcionar el 2-(1,4-dioxa-espiro-[4.5]-dec-8-il)-etanol crudo (139.5 gramos). El producto crudo se utiliza sin mayor purificación.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.22-1.36 (m, 4H), 1.44-1.58 (m, 4H), 1.70-1.78 (m, 4H), 3.69 (dt, 2H), 3.94 (s, 4H).

Paso 4:

A una mezcla de NaH (al 60 por ciento en aceite, 43.6 gramos, 1.09 moles) en N,N-dimetil-formamida (900 mililitros), se le agrega cuidadosamente el 2-(1,4-dioxa-espiro-[4.5]-dec-8-il)-etanol (139.5 gramos) en N,N-dimetil-formamida (300 mililitros) a 0-5°C, y la mezcla se agita durante 30 minutos a la misma temperatura. A la mezcla se le agrega por goteo bromuro de bencilo (129.6 mililitros, 1.09 moles) a 0-5°C, y se continúa la agitación durante 1 hora a la misma temperatura. Después de la adición de H_2O (1,000 mililitros), la mezcla se extrae con EtOAc-hexano (3:1, 1,200 mililitros). La capa de agua se extrae con EtOAc-hexano (3:1, 1,200 mililitros, dos veces), y la capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el 8-[2-(benciloxi)-etil]-1,4-dioxa-espiro-[4.5]-

decano crudo. El producto crudo se utiliza sin mayor purificación.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.25 (m, 2H), 1.52 (m, 5H), 1.74 (m, 4H), 3.50 (t,2H), 3.93 (s, 4H), 4.49 (s, 2H), 7.34 (m, 5H).

Paso 5:

A una mezcla del 8-[2-(benciloxi)-etil]-1,4-dioxa-espiro-[4.5]-decano crudo (227.8 gramos) en tetrahidrofurano (500 mililitros), se le agrega HCl 5N (600 mililitros) a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante 10 horas a la misma temperatura. Después de la adición de $NaHCO_3$ acuoso (300 gramos en 500 mililitros de agua), la mezcla se extrae con EtOAc (1,500 mililitros). La capa de agua se extrae con EtOAc (1,000 mililitros, dos veces), y la capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida. La mezcla cruda se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la 4-(2-benciloxi-etil)-ciclohexanona.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.35-1.46 (m, 2H), 1.63 (dt, 2H),1.87-2.00 (m, 1H), 2.01-2.09 (m, 2H), 2.28-2.42 (m, 4H), 3.54 (t, 2H), 4.52 (s, 2H), 7.27-7.36 (m, 5H).

Paso 6:

La 4-[2-benciloxi-etil)-ciclohexanona (133.0 gramos, 0.57 moles) se disuelve en etanol (1,200 mililitros), y luego se agregan *orto*-formato de trietilo (296 mililitros) y monohidrato de ácido *p*-toluen-sulfónico (10.9 gramos, 0.057 moles). La mezcla resultante se agita y se pone a reflujo durante 2 horas. Después de la adición de trietil-amina (8.8 mililitros, 0.063 moles) a temperatura ambiente, la

mezcla se concentra. Después de la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (500 mililitros), la mezcla resultante se extrae con EtOAc (1,000 mililitros). La capa de agua se extrae con EtOAc (1,000 mililitros, dos veces), y la capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida. La mezcla cruda se purifica mediante cromatografía en columna en un cojín corto de gel de sílice, para proporcionar el [2-(4,4-dietoxi-ciclohexil)-etoxi-metil]-benceno como un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.12-1.17 (m, 2H), 1.16 (t, 3H),1.17 (t, 3H), 1.36 (ddd, 2H), 1.42-1.48 (m, 1H), 1.52-1.64 (m, 4H), 1.93-2.01 (m, 2H), 3.40 (q, 2H), 3.49 (q, 2H), 3.50 (t, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.25-7.38 (m, 5H).

Paso 7:

A una mezcla de tetracloruro de estaño (131 mililitros, 1.23 moles) en CH_2Cl_2 (2,600 mililitros), se le agregan [2-(4,4-dietoxi-ciclohexil)-etoxi-metil]-benceno (344 gramos, 1.12 moles) y 1,2-bis-(trimetil-siloxi)-ciclobuteno (317 mililitros, 1.23 moles) en CH_2Cl_2 (1,500 mililitros) a -70°C. La mezcla se agita durante 2 horas a -40°C. La mezcla de reacción enfriada se vierte en agua (1,000 mililitros), y se extrae con CH_2Cl_2 (1,000 mililitros). La capa orgánica combinada se lava con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida. La mezcla cruda se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el 4-{[4-(2-benciloxi)-etil]-ciclohexil}-4-

oxo-butirato de etilo (*cis/trans* = 1/1) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$, cis:trans = 1/1), δ (ppm): 0.90-1.02 (m, 1H), 1.25 (t, 3H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.50-1.67 (m, 5H), 1.79-1.94 (m, 3H), 2.33 (tt, 0.5H), 2.47-2.53 (m, 0.5H), 2.56 (t, 1H), 2.57 (t, 1H), 2.74 (t, 2H), 3.47 (t, 1H), 3.50 (t, 1H), 4.12 (q, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 7.25-7.37 (m, 5H).

Paso 8:

Se agrega hidróxido de potasio (192 gramos, 3 moles) a una solución en EtOH (2,000 mililitros) del 4-{[4-(2-benciloxi)-etil]-ciclohexil}-4-oxo-butirato de etilo (346.2 gramos, 1.0 moles), y la mezcla resultante se agita y se pone a reflujo durante 3 horas. Después de la adición de HCl 5N (para alcanzar un pH de 2) a 0°C, la mezcla se extrae con EtOAc (4,000 mililitros). La capa de agua se extrae con EtOAc (1,000 mililitros), y la capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra bajo presión reducida para obtener un sólido color café. El sólido se suspende en Et_2O-hexano (1:4), y se recolecta mediante filtración para proporcionar el ácido *trans*-4-{[4-(2-benciloxi)-etil]-ciclohexil}-4-oxo-butírico, como un sólido amarillo pálido. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.90-1.02 (m, 2H), 1.22-1.45 (m, 3H), 1.54 (dt, 2H), 1.80-1.94 (m, 4H), 2.32 (tt, 1H), 2.62 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.26-7.36 (m, 5H).

Paso 9:

A una solución agitada del (S)-(+)-fenil-glicinol (16.4 gramos, 0.12moles) en tolueno (450 mililitros), se le agrega ácido *trans*-4-{[4-

(2-benciloxi)-etil]-ciclohexil}-4-oxo-butírico (38.0 gramos, 0.12 moles). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 5 horas con remoción continua de agua, utilizando un aparato Dean-Stark. La mezcla se concentra, y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para proporcionar la *trans*-(3S,7aS)-7a-[4-(benciloxi-etil)-ciclohexil]-3-fenil-tetrahidro-pirrolo-[2,1-b]-oxazol-5-ona como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.67-0.84 (m, 2H), 1.06-1.21 (m, 2H), 1.30-1.52 (m, 4H), 1.73-1.93 (m, 4H), 1.96 (dt, 1H), 2.43 (ddd, 1H), 2.58 (ddd, 1H), 2.75 (dt, 1H), 3.47 (t, 2H), 4.06 (dd, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.64 (t, 1H), 5.19 (t, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.24-7.36 (m, 8H).

Paso 10:

AA una mezcla enfriada (0°C) de $AlCl_3$ anhidro (6.30 gramos, 47 milimoles) en tetrahidrofurano (300 mililitros), se le agrega lentamente hidruro de litio y aluminio (5.95 gramos, 157 milimoles), y la mezcla resultante se agita a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de tetrahidrofurano agitada y enfriada (-65°C) resultante, se le agrega la *trans*-(3S,7aS)-7a-[4-(benciloxi-etil)-ciclohexil]-3-fenil-tetrahidro-pirrolo-[2,1-b]-oxazol-5-ona (22.0 gramos, 52 milimoles), disuelta en tetrahidrofurano (150 mililitros) durante 30 minutos. La mezcla resultante se agita a la misma temperatura durante 2 horas, y luego se calienta a temperatura ambiente, y se agita durante 1 hora adicional. La mezcla resultante se enfría a 0°C, se apaga mediante la adición cuidadosa de Na_2SO_4-

$10H_2O$, y se agita durante 30 minutos adicionales a temperatura ambiente. La materia insoluble se filtra, y el filtrado se concentra al vacío, para proporcionar el *trans*-(S)-2-{(R)-2-[4-(benciloxi-etil)-ciclohexil]-pirrolidin-1-il}-2-fenil-etanol crudo, el cual se utiliza sin mayor purificación.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.94-1.13 (m, 4H), 1.35-1.88 (m, 12H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 3.52 (t, 2H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.95-4.04 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.28-7.52 (m, 8H).

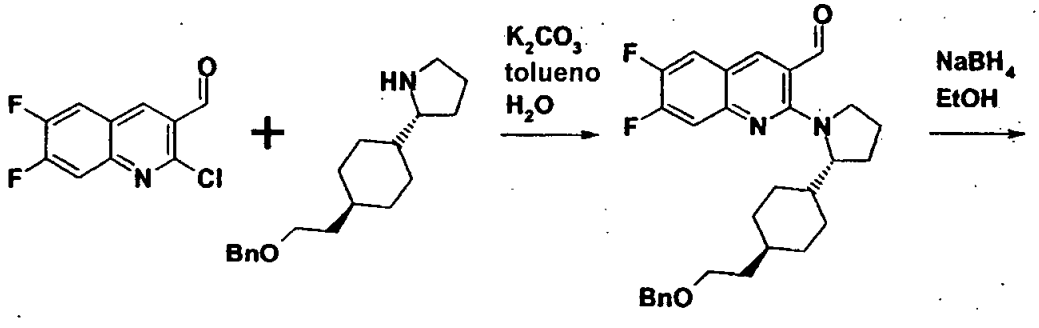
Paso 11:

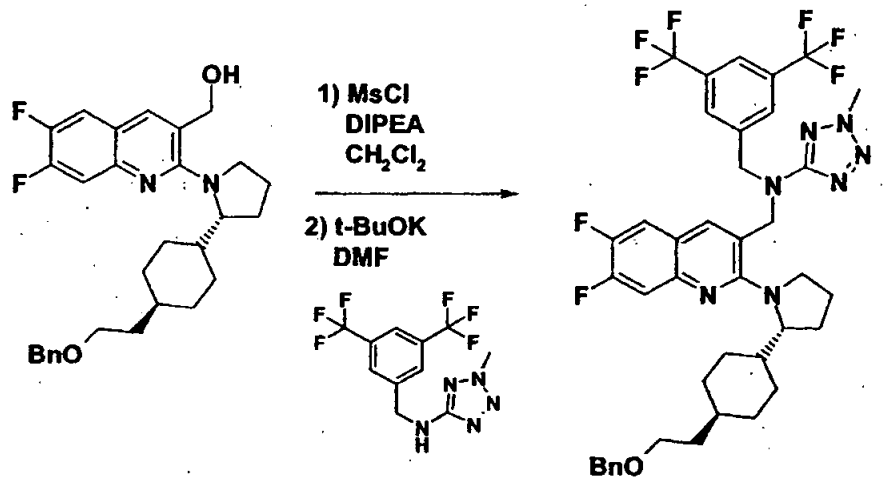
A una mezcla agitada de formato de amonio anhidro (15.8 gramos, 0.25 moles) y *trans*-(S)-2-{(R)-2-[4-(benciloxi-etil)-ciclohexil]-pirrolidin-1-il}-2-fenil-etanol (20.5 gramos, 0.050 moles) en MeOH (200 mililitros), se le agrega paladio al 10 por ciento sobre carbón (1.00 gramos), y la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas, y luego a 35°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se concentra. El residuo crudo se disuelve con HCl 1N, y se extrae con éter para remover el alcohol fenetílico. La capa de agua se neutraliza mediante la adición de NaOH 2.5M, y se extrae con CH_2Cl_2. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra para dar la *trans*-(R)-2-[4-(benciloxi-etil)-ciclohexil]-pirrolidina cruda. A la mezcla de la *trans*-(R)-2-[4-(benciloxi-etil)-ciclohexil]-pirrolidina cruda en EtOH (65 mililitros), se le agrega el ácido L-tartárico (7.60 gramos, 0.050

moles). La mezcla resultante se calienta a 60°C, y luego se enfría lentamente a temperatura ambiente. El precipitado se filtra y se enjuaga con EtOH adicional, para proporcionar la sal de ácido tartárico de la *trans*-(R)-2-[4-(benciloxi-etil)-ciclohexil]-pirrolidina como un cristal grisáceo. La sal de ácido tartárico se disuelve en NaOH acuoso 1N, y se extrae con CH_2Cl_2, y la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se evapora para proporcionar la *trans*-(R)-2-[4-(benciloxi-etil)-ciclohexil]-pirrolidina pura.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.86-1.05 (m, 4H), 1.09-1.19 (m, 1H), 1.21-1.43 (m, 2H), 1.51 (dt, 2H), 1.60-1.94 (m, 7H), 2.62 (dt, 1H), 2.80 (ddd, 1H), 2.99 (ddd, 1H), 3.50 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.22-7.36 (m, 5H).

Ejemplo L: Preparación de la *trans*-N-[2-((R)-2-{4-[2-(benciloxi)-etil]-ciclohexil}-pirrolidin-1-il)-6,7-difluoro-quinolin-3-il-metil]-N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina.





Paso 1:

Una suspensión de 2-cloro-6,7-difluoro-quinolin-3-carbaldehído (8.30 gramos, 36 milimoles), *trans*-(R)-2-[4-(benciloxi-etil)-ciclohexil]-pirrolidina (10.5 gramos, 36 milimoles), y carbonato de potasio (7.60 gramos, 55 milimoles) en tolueno (90 mililitros), y agua (12 mililitros), se agita y se pone a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y luego se diluye con HCl acuoso 1N, y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra, para dar el 2-((R)-2-{4-[2-(benciloxi)-etil]-ciclohexil}-pirrolidin-1-il)-6,7-difluoro-quinolin-3-carbaldehído como un jarabe amarillo, el cual se utiliza sin mayor purificación.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.77-1.00 (m, 2H), 1.07-1.20 (m, 2H), 1.30-1.43 (m, 1H), 1.49 (dt, 2H), 1.51-1.88 (m, 6H), 1.91-2.04 (m, 3H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.69 (dt, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.66-4.73 (m, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H), 7.40-7.47 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 10.12 (s, 1H).

Paso 2:

El 2-((R)-2-{4-[2-(benciloxi)-etil]-ciclohexil}-pirrolidin-1-il)-6,7-difluoro-quinolin-3-carbaldehído crudo se disuelve con etanol-tetrahidrofurano (120 mililitros/20 mililitros), y se trata con borohidruro de sodio (1.33 gramos, 36 milimoles) a 5°C, y la mezcla resultante se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de la adición de NH_4Cl acuoso saturado y acetato de etilo, la mezcla se concentra parcialmente para remover el etanol. La mezcla se extrae con EtOAc, y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar el [2-((R)-2-{4-[2-(benciloxi)-etil]-ciclohexil}-pirrolidin-1-il)-6,7-difluoro-quinolin-3-il]-metanol como un jarabe amarillo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.74-0.92 (m, 2H), 0.98-1.13 (m, 2H), 1.26-1.39 (m, 1H), 1.45 (dt, 2H), 1.55-1.82 (m, 7H), 1.90-2.04 (m, 2H), 2.44-2.49 (m, 1H), 3.26-3.33 (m, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.60 (dt, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.61-4.67 (m, 1H), 4.72 (dd, 1H), 4.87 (d, 1H), 7.23-7.33 (m, 5H), 7.37 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.93 (s, 1H).

Paso 3:

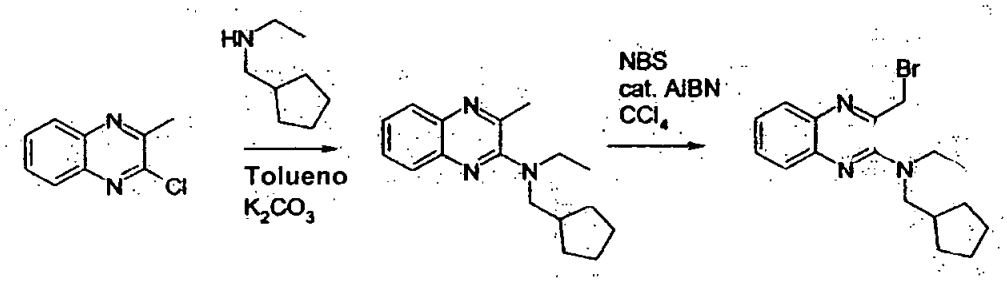
Se agrega por goteo cloruro de metan-sulfonilo (5.5 mililitros, 71 milimoles) a una mezcla de [2-((R)-2-{4-[2-(benciloxi)-etil]-ciclohexil}-pirrolidin-1-il)-6,7-difluoro-quinolin-3-il]-metanol (13.7 gramos, 28.5 milimoles) y N,N-di-isopropil-etil-amina (DIPEA, 12.4 mililitros, 71 milimoles) en tolueno (150 mililitros) a 5°C, y la mezcla

de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se le agregan agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lava con $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra al vacío para dar la 2-((R)-2-{4-[2-(benciloxi)-etil]-ciclohexil}-pirrolidin-1-il)-3-(cloro-metil)-6,7-difluoro-quinolina cruda. A una mezcla de la 2-((R)-2-{4-[2-(benciloxi)-etil]-ciclohexil}-pirrolidin-1-il)-3-(cloro-metil)-6,7-difluoro-quinolina y N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-N-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina (13.9 gramos, 43 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (120 mililitros), se le agrega terbutóxido de potasio (4.80 gramos, 43 milimoles) a 5°C. La mezcla resultante se agita durante 1 hora a la misma temperatura. Después de agregar NH_4Cl acuoso saturado, la mezcla se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lava con agua, salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. La mezcla resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar la *trans*-N-[2-((R)-2-{4-[2-(benciloxi)-etil]-ciclohexil}-pirrolidin-1-il)-6,7-difluoro-quinolin-3-il-metil]-N-[3,5-bis-(trifluoro-metil)-bencil]-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-amina como un sólido amorfo amarillo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.69-0.93 (m, 2H), 0.97-1.11 (m, 2H), 1.25-1.38 (m, 1H), 1.43-1.54 (m, 3H), 1.60-1.76 (m, 6H), 1.82-1.93 (m, 1H),1.95-2.05 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.45-3.54 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 4.54 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 4.58-4.66 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.99 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.26-7.34 (m, 5H), 7.47 (dd, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.72 (s, 1H).

241

Ejemplo M: **Preparación de la N-[3-(bromo-metil)-quinoxalin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.**



Paso 1:

Una suspensión de 2-cloro-3-metil-quinoxalina (500 miligramos, 2.8 milimoles), N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amina (900 miligramos, 7.1 milimoles), carbonato de potasio (970 miligramos, 7.0 milimoles) en tolueno (2.5 mililitros), se agita a 150°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El producto crudo se purifica mediante HPLC de fase inversa (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento hasta acetonitrilo), para dar la N-(3-metil-quinoxalin-2-il)-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.15-1.20 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 1.45-1.73 (m, 8H), 2.21 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 3.37 (d, 2H), 3.39 (q, 2H), 7.47 (ddd, 1H), 7.55 (ddd, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H).

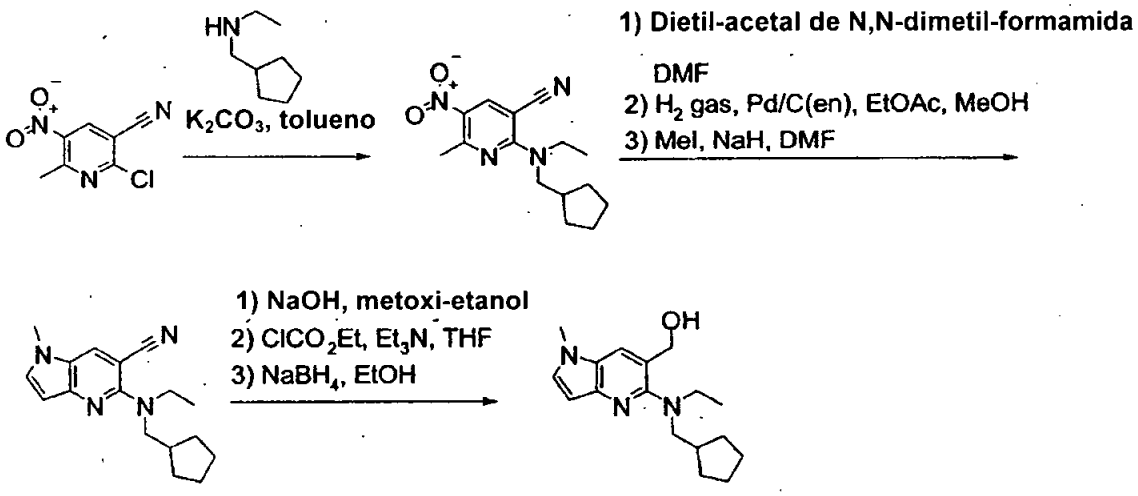
Paso 2

Una mezcla de la N-(3-metil-quinoxalin-2-il)-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina (160miligramos, 0.59 milimoles), N-bromo-succinimida (130 miligramos, 0.73 milimoles), y 2,2'-azo-bis-

isobutironitrilo (10 miligramos) en CCl_4, se agita y se pone a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar la N-[3-(bromo-metil)-quinoxalin-2-il]-N-(ciclopentil-metil)-etil-amina.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.10-1.25 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 1.45-1.73 (m, 8H), 2.22 (m, 1H), 3.42 (d, 2H), 3.49 (q, 2H), 4.73 (s, 2H), 7.51 (ddd, 1H), 7.62 (ddd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H).

Ejemplo N: Preparación del {5-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-1-metil-1H-pirrolo-[3,2-b]-piridin-6-il}-metanol.



Paso 1:

Una mezcla de 2-cloro-6-metil-5-nitro-nicotino-nitrilo (997 miligramos, 5.05 milimoles), N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amina (770 miligramos, 6.05 milimoles), y K_2CO_3 (1.7 gramos, 12.3 milimoles) en tolueno (20 mililitros), se calienta a 110°C. Después de agitar durante 3 horas, la mezcla de reacción se filtra para remover el precipitado resultante. El filtrado se diluye con EtOAc, y se lava con H_2O y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio y

se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el 2-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-6-metil-5-nitro-nicotino-nitrilo como un aceite color naranja. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.30 (t, 3H), 1.22-1.33 (m, 2H), 1.55-1.64 (m, 2H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 2.32 (ddt, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.77 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 8.54 (s, 1H).

Paso 2:

A una mezcla del 2-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-6-metil-5-nitro-nicotino-nitrilo (1.22 gramos, 4.23 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros), se le agrega dietil-acetal de N,N-dimetil-formamida (1,09 mililitros, 6.35 milimoles). Después de agitara 85°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y luego se agrega H_2O. La mezcla se extrae con EtOAc, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra al vacío. El sólido resultante se enjuaga con MeOH, para dar un sólido color naranja. El sólido se disuelve en MeOH (200 mililitros) y EtOAc (200 mililitros), y se trata con un complejo de paladio-carbón activado-etilendiamina (Pd/C(en), 470 miligramos). La mezcla se agita bajo una atmósfera de H_2 durante 2.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra, y el filtrado se concentra al vacío. El residuo se disuelve en EtOAc/hexano, y se pasa a través de un cojín de gel de sílice. La mezcla resultante se concentra al vacío, y el residuo se disuelve en N,N-dimetil-formamida (10 mililitros). A esta mezcla se le agrega NaH (0.54 gramos, 13.5 milimoles) a 0°C, y después de 30 minutos, se agrega yodo-metano (0.28 mililitros, 4.50 milimoles).

Después de agitar durante 1 hora, la reacción se apaga con H_2O. La mezcla se extrae con EtOAc, y se lava con salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar el 5-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-1-metil-1H-pirrolo-[3,2-b]-piridin-6-carbonitrilo como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.19 (t, 3H), 1.16-1.26 (m, 2H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 2H), 2.24 (ddt, 1H), 3.46 (d, 2H), 3.58 (dd, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.47 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.76 (s, 1H).

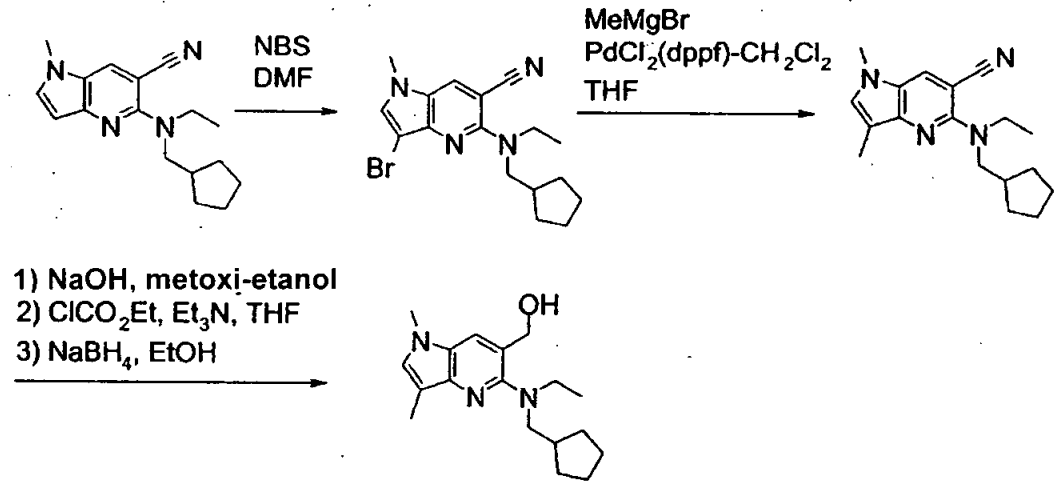
Paso 3:

Una solución del 5-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-1-metil-1H-pirrolo-[3,2-b]-piridin-6-carbonitrilo (0.30 gramos, 1.06 milimoles) en metoxi-etanol (6 mililitros), se trata con NaOH acuoso 5N (6 mililitros). La mezcla de reacción se agita a 130°C durante 60 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se acidifica con HCl 1N. La mezcla se extrae con CH_2Cl_2, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra al vacío. A una solución del residuo obtenido en tetrahidrofurano (5 mililitros), se le agregan trietil-amina (0.14 mililitros, 1.00 milimoles) y cloro-formato de etilo (0.10 mililitros, 1.00 milimoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, el precipitado resultante se remueve mediante filtración, y el filtrado se concentra al vacío. A una solución del residuo en EtOH (3 mililitros), se le agrega borohidruro de sodio (41 miligramos, 1.08 milimoles) a 0°C. Después de agitar durante 1 hora,

la reacción se apaga con H_2O. La mezcla se extrae con EtOAc, y se lava con salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar el {5-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-1-metil-1H-pirrolo-[3,2-b]-piridin-6-il}-metanol como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.08 (t, 3H), 1.14-1.23 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 2H), 1.71-1.79 (m, 2H), 2.01-2.10 (m, 2H), 3.12-3.22 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.87 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.42 (s, 1H).

Ejemplo O: Preparación del {5-[N-(ciclopentil-metil)-etil-amino]-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,2-b]-piridin-6-il]-metanol.



Paso 1:

A una mezcla del 5-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-1-metil-1H-pirrolo-[3,2-b]-piridin-6-carbonitrilo (105 miligramos, 0.37 milimoles) en N,N-dimetil-formamida (2 mililitros), se le agrega N-bromo-succinimida (NBS, 66 miligramos, 0.37 milimoles) a 0°C.

Después de agitar durante 30 minutos, se agrega H_2O, y la mezcla de reacción se extrae con EtOAc. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra, y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, para dar el 3-bromo-5-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-1-metil-1H-pirrolo-[3,2-b]-piridin-6-carbonitrilo como un sólido amarillo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.26 (t, 3H), 1.20-1.30 (m, 2H), 1.48-1.54 (m, 2H), 1.58-1.67 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 2.31 (ddt, 1H), 3.57 (d, 2H), 3.68 (d, 2H), 3.74 (s, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.73 (s, 1H).

Paso 2:

Una mezcla del 3-bromo-5-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-1-metil-1H-pirrolo-[3,2-b]-piridin-6-carbonitrilo (1.05 gramos, 2.91 milimoles), y el complejo de [1,1-bis-(difenil-fosfino)-ferroceno]-dicloro-paladio (II)/dicloro-metano ($PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2, 0.24 gramos, 0.29 milimoles) en tetrahidrofurano (20 mililitros) se trata con bromuro de metil-magnesio (0.93 M en tetrahidrofurano, 7.8 mililitros) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 75°C durante 22 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agrega H_2O, y la mezcla de reacción se extrae con EtOAc. La capa orgánica se lava con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el 5-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,2-b]-piridin-6-carbonitrilo como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.23 (t, 3H), 1.19-1.29 (m, 2H), 1.46-1.52 (m, 2H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.66-1.77 (m, 2H), 2.22-2.23 (m, 4H), 3.49 (d, 2H), 3.60 (dd, 2H), 3.68 (s, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.68 (s, 1H).

Paso 3:

El {5-[N-(ciclopentil-metil)-etil-amino]-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,2-b]-piridin-6-il}-metanol se prepara a partir del 5-[N-(ciclopentil-metil)-N-etil-amino]-1,3-dimetil-1H-pirrolo-[3,2-b]-piridin-6-carbonitrilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo N (paso 3).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.09 (t, 3H), 1.13-1.23 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.51-1.63 (m, 2H), 1.68-1.79 (m, 2H), 1.99-2.10 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 3.12-3.19 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 4.85 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.32 (s, 1H).

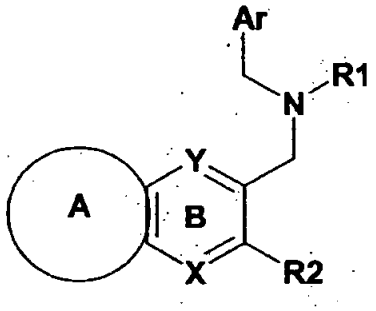
Condiciones generales de UPLC (cromatografía de líquidos de ultra-rendimiento).

Columna: Waters ACQUITY UPLC BEH C18, 1.7 μM.

Fase móvil: CH_3CN/H_2O (ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



(I),

en donde:

el anillo A, que está templado al anillo B, representa un radical aromático carbocíclico insustituido o sustituido; o un radical aromático heterocíclico insustituido o sustituido;

en donde Ar representa un radical aromático carbocíclico insustituido o sustituido;

R_1 es el elemento $-C(=O)-R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-C(=O)-NR_4R_5$, $-S(O)_m-R_3$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, siendo **m** en cada caso el entero 0, 1, ó 2, o R_1 es Z;

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en: (i) cicloalquilo monocíclico insustituido o sustituido, o cicloalquenilo monocíclico insustituido o sustituido, (ii) un radical aromático carbocíclico insustituido o sustituido, o un radical heterocíclico insustituido o sustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de $-C(=O)R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-N(R_4)(R_5)$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$ y $-NR_3-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, siendo m en cada caso el entero 0, 1 o 2.

R_3 representa independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo insustituido o sustituido, cicloalquenilo insustituido o sustituido; en la fracción de cicloalquilo, cicloalquil-alquilo insustituido o sustituido; en la fracción de cicloalquenilo, cicloalquenil-alquilo insustituido o sustituido; un radical aromático carbocíclico insustituido o sustituido, un radical heterocíclico insustituido o sustituido; o, en la fracción de arilo, aralquilo insustituido o sustituido;

R_4 y R_5, independientemente uno del otro, representan hidrógeno, alquilo, o cicloalquilo, y el alquilo está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en cicloalquilo insustituido o sustituido, cicloalquenilo insustituido o sustituido, y un radical heterocíclico insustituido o sustituido;

R_7 y R_8, independientemente uno del otro, representan cicloalquilo insustituido o sustituido, cicloalquenilo insustituido o sustituido, o un radical aromático carbocíclico insustituido o sustituido, o un radical heterocíclico insustituido o sustituido; o

R_4 y R_5 son juntos alquileno insustituido o sustituido, o alquileno insustituido o sustituido que está interrumpido por O, NR_3', ó S; R_3' es R_3 ó $-C(=O)-OR_3$; y

m es el entero 0, 1, ó 2;

X es CR_6 ó N, e Y es N; ó X es N, e Y es CR_6;

R_6 es hidrógeno, halógeno, NO_2, CN, OH, alquilo, alcoxi-alquilo, hidroxi-alquilo, halo-alquilo, alcoxilo, alcoxi-alcoxilo, halo-alcoxilo, $-C(=O)-R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-N(R_4)(R_5)$, $-C(=O)-NR_4R_5$, $-S(O)_m-$

R_3, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, $-NR_3-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, siendo **m** en cada caso el entero 0, 1, ó 2; alcanoílo, cicloalquilo insustituido o sustituido, cicloalquenilo insustituido o sustituido; en la fracción de arilo, aralquilo insustituido o sustituido; y en la fracción de heterociclilo, heterociclil-alquilo insustituido o sustituido; y

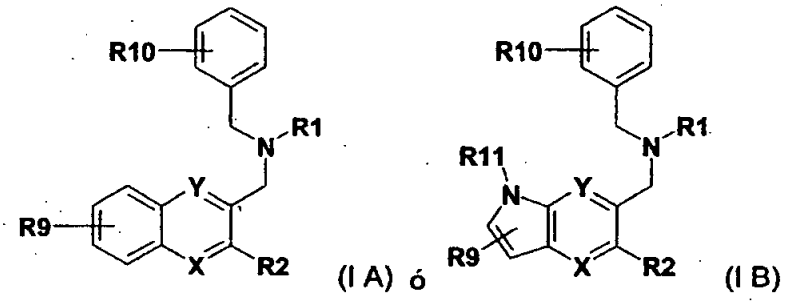
en donde el cicloalquilo sustituido, o el cicloalquenilo sustituido, o el alquileno sustituido, está cada uno de los cuales sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo, alcoxilo, $-C(=O)-O-R_3$, $-C(=O)-N$(alquil)(alquilo), $-N$(alquil)(alquilo), $H_2N-C(=O)-$, $H_2N-C(=O)$-alquilo--, formilo, formil-alquilo--, cicloalquil-alquilo, un radical aromático carbocíclico, un radical heterocíclico, aralquilo, y heterociclil-alquilo; y

en donde un radical aromático carbocíclico, o un radical aromático heterocíclico, o un radical heterocíclico, en la fracción de arilo es aralquilo insustituido o sustituido, en la fracción de heterociclilo es heterociclil-alquilo insustituido o sustituido; o los anillos A ó Ar, independientemente uno del otro, están insustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, NO_2, CN, OH, alquilo, alcoxi-alquilo, hidroxi-alquilo, halo-alquilo, alcoxilo, alcoxi-alcoxilo, halo-alcoxilo, $-C(=O)-R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-N(R_4)(R_5)$, $-C(=O)-NR_4R_5$, $-S(O)_m-R_3$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, $-NR_3-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, y alcanoílo, siendo **m** en cada caso el entero 0, 1, ó 2; y cicloalquilo insustituido o sustituido, cicloalquenilo insustituido o sustituido; en la fracción de arilo,

aralquilo insustituido o sustituido, y en la fracción de heterociclilo, heterociclil-alquilo insustituido o sustituido;

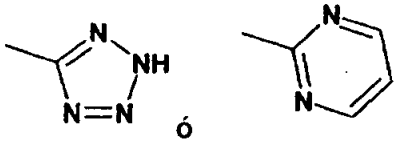
en forma libre o en forma de sal, o una sal del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la Fórmula (IA) ó (IB):



en donde X es N, e Y es CH ó N;

R_1 es un anillo heterocíclico seleccionado a partir del grupo que consiste en:



que en cada caso está insustituido ó N ó C-sustituido por un sustituyente seleccionado a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-, $(R_4)(R_5)$N-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-, $-N(R_4)(R_5)$, y fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

R_2 se selecciona a partir del grupo que consiste en $-C(=O)R_3$, $-C(=O)-O-R_3$, $-N(R_4)(R_5)$, $-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$, y $-NR_3-S(O)_m-N(R_4)(R_5)$,

siendo **m** en cada caso el entero 0, 1, ó 2; ó R_2 es Z;

Z se selecciona a partir del grupo que consiste en: (i) cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido, o cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido, y (ii) un radical de fenilo carbocíclico, naftilo o bifenililo insustituido o sustituido, o pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, dihidro- ó tetrahidro-tienilo, dihidro- ó tetrahidro-furanilo, dihidro- ó tetrahidro-piridinilo, imidazolinilo o imidazolidinilo, pirazolinilo o pirazolidinilo, tiazolinilo o tiazolidinilo, oxazolinilo u oxazolidinilo, dihidro- ó tetrahidro-piridinilo o -piperidinilo, o dihidro- ó tetrahidro-piranilo insustituidos o sustituidos;

R_3 representa independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido, cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido; en la fracción de cicloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido; en la fracción de cicloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido; fenilo o naftilo insustituido o sustituido, un radical aromático heterocíclico insustituido o sustituido; o en la fracción de arilo, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido;

R_4 y R_5, independientemente uno del otro, representan alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, estando este alquilo de 1 a 7 átomos de carbono sustituido por 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en cicloalquilo insustituido o sustituido, cicloalquenilo insustituido o sustituido, y un radical heterocíclico insustituido o sustituido;

en donde el cicloalquilo sustituido, o el cicloalquenilo sustituido, o el alquileno sustituido, está cada uno de los cuales sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo, alcoxilo, -C(=O)-O-R_3, -C(=O)-N(alquil)(alquilo), -N(alquil)(alquilo), H_2N-C(=O)-, H_2N-C(=O)-alquilo--, formilo, formil-alquilo--, cicloalquil-alquilo, un radical aromático carbocíclico, un radical heterocíclico, aralquilo, y heterociclil-alquilo; ó

R_9 y R_{10}, independientemente uno del otro, son hidrógeno, halógeno, NO_2, CN, OH, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, naftil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, piridil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, fenil-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, naftil-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, piridil-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de

1 a 7 átomos de carbono, carboxilo, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-carbonilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-$S(O)_m$-, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono- $S(O)_m$-, naftil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono- $S(O)_m$-, piridil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono- $S(O)_m$-, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, y alcanoil-(oxilo) de 2 a 7 átomos de carbono; siendo **m** en cada caso el entero 0, 1, ó 2, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquenilo de 3 a 7 átomos de carbono; en la fracción de fenilo, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido; y en la fracción de piridilo, piridil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono insustituido o sustituido; y

en donde un radical de cicloalquilo, un radical de cicloalquenilo, un radical aromático carbocíclico, un radical heterocíclico, o un radical aromático heterocíclico correspondiente, está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo, o alcoxilo;

en donde **p** es 0, ó 1, ó 2, ó 3;

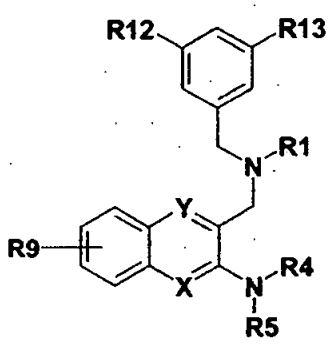
en donde **n** es 0, ó 1, ó 2, ó 3;

R_{11} es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

el sustituyente unido en Z, independientemente unos de otros, es hidrógeno o uno o más sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, OH, NH_2, carbonilo (=O), alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de

carbono-, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-, cicloalquiloxilo de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-, fenil-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-, carboxi-, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-carbonil-, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono- $S(O)_m$-, fenil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono- $S(O)_m$-, halo-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-, y alcanoílo de 2 a 7 átomos de carbono-, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, fenil-alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, hidroxi-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, hidroxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, formil-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, formil-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, carboxi-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, carboxi-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, $H_2NC(=O)$-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, $H_2NC(=O)$-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-; o una sal del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la Fórmula (IC):



(IC),

en donde X es N, e Y es CH ó N;

R_1 es 2-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-2H-tetrazol-5-ilo;

el elemento -N(R_4)(R_5) es pirrolidin-1-ilo, que está sustituida por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-metilo-, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono-metilo-, hidroxi-alquilo de 1 a 2 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, formil-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, formil-alquilo de 1 a 2átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, HO_2C-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, HO_2C-alquilo de 1 a 2 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, $H_2NC(=O)$-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-, ó $H_2NC(=O)$-alquilo de 1 a 2 átomos de carbono-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono-;

R_9 es 1 ó 2 sustituyentes seleccionados a partir de hidrógeno, -CN, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-, alcoxilo de 1 a 7 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 7 átomos de carbono)(alquilo de 1 a 7 átomos de carbono-)amina, halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

o halógeno;

R_{12} y R_{13}, independientemente uno del otro, son halo-alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, o también halógeno;

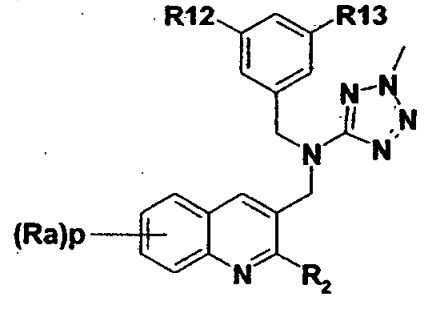
en donde **p** es 0, ó 2, ó 3; o

R_4 es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-, ó cicloalquilo 8de 3 a 5 átomos de carbono)-; y

R_5 es cicloalquilo (de 3 a 7 átomos de carbono)-alquilo (de 1 a 2 átomos de carbono)-, el cual está opcionalmente sustituido por 1 a 2 sustituyentes seleccionados a partir de hidroxilo, alcoxilo, HO_2C-, HO_2C-alquilo (de 1 a 3 átomos de carbono)-, hidroxi-alquilo (de 1 a 3 átomos de carbono)-, alcoxilo-(de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo-, ó alcoxilo (de 1 a 6 átomos de carbono)-carbonil-alquilo (de 1 a 3 átomos de carbono)-;

o una sal del mismo.

4. Un compuesto de la Fórmula (II):



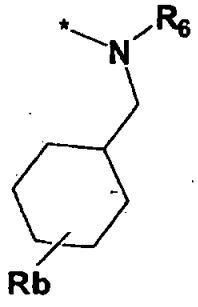
(II)

en donde **p** es 0, ó 1, ó 2;

Ra es halógeno, o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

R_{12} y R_{13} son independientemente halógeno o halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

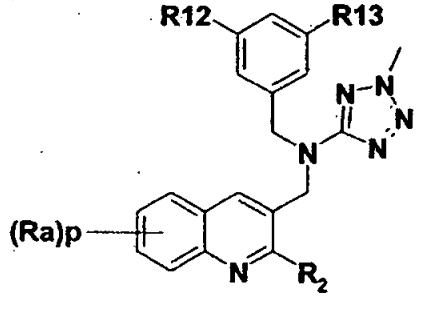
R_2 es de la Fórmula (III):



(III)

en donde R_6 es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)- ó cicloalquilo (de 3 a 5 átomos de carbono)-; Rb es $-(CH_2)_n-Rc$; **n** es 0, ó 1, ó 2, ó 3; Rc es carboxilo, hidroxilo, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo; o una sal del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, de la Fórmula (II):



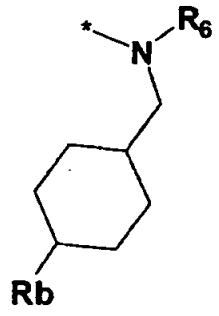
(II)

en donde **p** es 0, ó 1, ó 2;

Ra es halógeno, o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

R_{12} y R_{13} son independientemente halógeno o halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

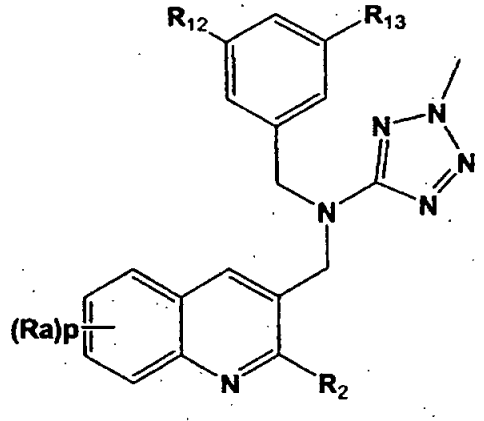
R_2 es de la Fórmula (IIIA):



(IIIA)

en donde R_6 es alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono)- ó cicloalquilo (de 3 a 5 átomos de carbono)-; Rb es $-(CH_2)_n-Rc$; **n** es 0, ó 1, ó 2, ó 3; Rc es carboxilo, hidroxilo, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo; o una sal del mismo.

6. Un compuesto de la Fórmula (II):



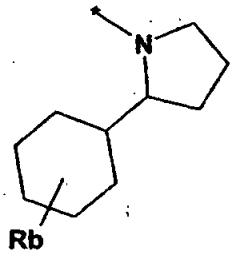
(II)

en donde **p** es 0, ó 1, ó 2, ó 3;

Ra es halógeno, o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), o halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

R_{12} y R_{13} son independientemente halógeno o halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono);

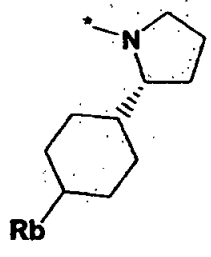
R_2 es de la Fórmula (IV):



(IV)

en donde Rb es $-(CH_2)_n-Rc$; **n** es 0, ó 1, ó 2, ó 3; Rc es carboxilo, hidroxilo, formilo, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $H_2NC(=O)-$, $H_2NC(=O)$-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo, o halo-alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo; o una sal del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde R_2 es de la Fórmula (IVA):



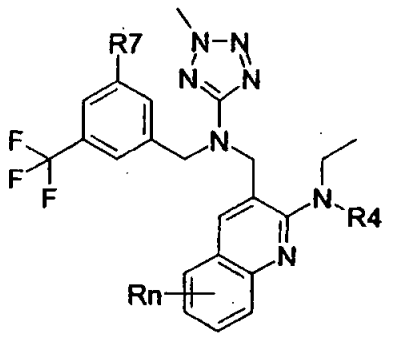
(IVA)

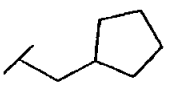
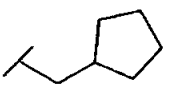
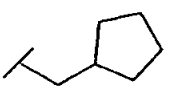
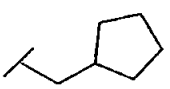
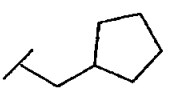
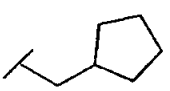
en donde Rb es $-(CH_2)_n-Rc$; **n** es 0, ó 1, ó 2, ó 3; Rc es carboxilo, hidroxilo, formilo, alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono), $H_2NC(=O)-$, $H_2NC(=O)$-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono), alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo, o halo-alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo; o una sal del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde **p** es 1 ó 2; Ra es halógeno; R_{12} y R_{13} son halo-alquilo (de 1 a 4 átomos de carbono); Rb es $-(CH_2)_n-Rc$, en donde **n** es 0 ó 1; Rc es carboxilo, o alcoxilo (de 1 a 4 átomos de carbono)-carbonilo, o halo-alcoxilo (de 1

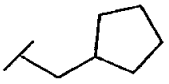
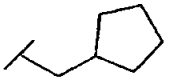
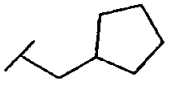
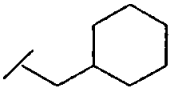
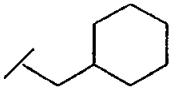
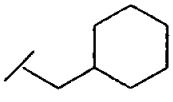
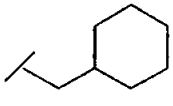
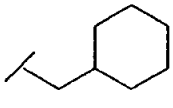
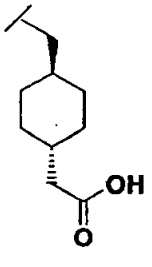
a 4 átomos de carbono)-carbonilo; o una sal farmacéuticamente aceptable.

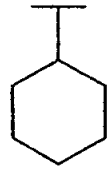
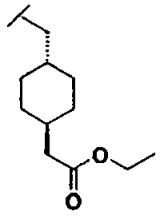
9. Un compuesto seleccionado a partir del grupo que consiste en:

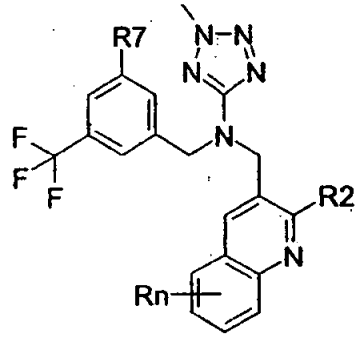


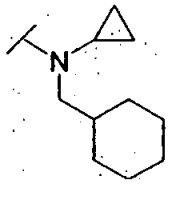
No.	Rn	R_4	R_7
1	6-F		CF_3
2	6-Cl		CF_3
3	6-OMe		CF_3
4	7-F		CF_3
5	7-Br		CF_3
6	7-Me		CF_3

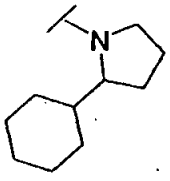
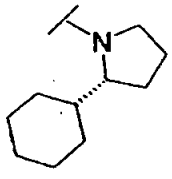
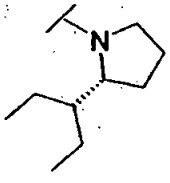
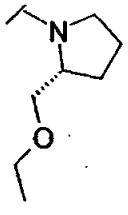
312

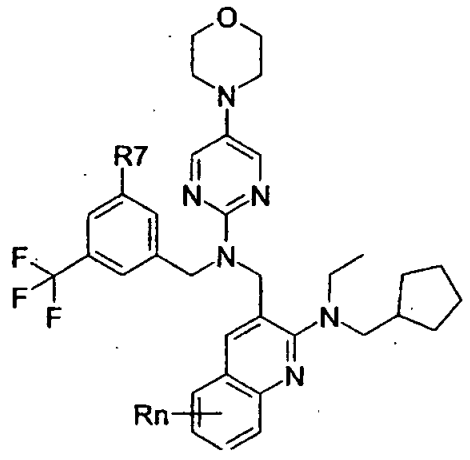
No.	Rn	R_4	R_7
7	7-OMe		CF_3
8	6,7-F_2		CF_3
9	5,7-Cl_2		CF_3
10	6-F		CF_3
11	7-F		CF_3
12	7-Cl		CF_3
13	6,7-F_2		CF_3
14	5,7-F_2		CF_3
15	6,7-F_2		CF_3

No.	Rn	R_4	R_7
16	7-F		CF_3
17	6,7-F_2		CF_3

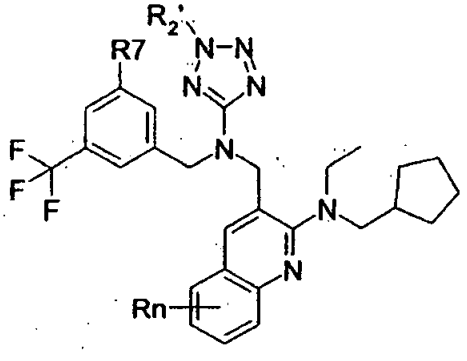


No.	Rn	R_4	R_7
18	7-F		CF_3

No.	Rn	R_4	R_7
19	7-F	 racemato	CF_3
20	6,7-F_2	 2-(R)	CF_3
21	6,7-F_2	 2-(R)	CF_3
22	7-F	 2-(R)	CF_3

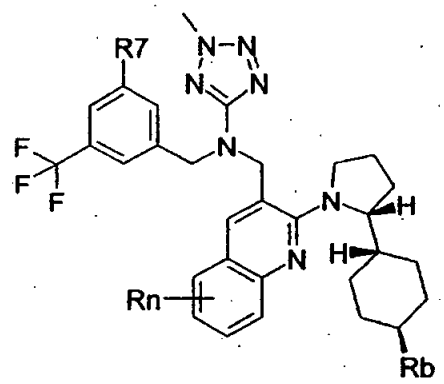


No.	Rn	R_7
23	7-F_2	CF_3
24	6,7-F_2	CF_3
25	5,7-F_2	CF_3



No.	Rn	R_2'	R_7
26	5,7-F_2	-$(CH_2)_2OH$	CF_3
27	5,7-F_2	-$(CH_2)_2OCH_3$	CF_3

28	5,7-F_2	-$(CH_2)_2N(CH_3)_2$	CF_3



No.	Rn	Rb	R_7
29	7-F	-CH_2OH	CF_3
30	7-F	CH_2OH	Cl
31	6,7-F_2	-CH_2OH	CF_3
32	6,7-F_2	-CH_2OH	Cl
33	7-F	-$(CH_2)_2OH$	CF_3
34	7-F	-$(CH_2)_2OH$	Cl
35	6,7-F_2	-$(CH_2)_2OH$	CF_3
36	6,7-F_2	-$(CH_2)_2OH$	Cl
37	7-F	-CHO	CF_3
38	7-F	-CHO	Cl
39	6,7-F_2	-CHO	CF_3
40	6,7-F_2	-CHO	Cl

No.	Rn	Rb	R_7
41	7-F	$-CH_2CHO$	CF_3
42	7-F	$-CH_2CHO$	Cl
43	6,7-F_2	$-CH_2CHO$	CF_3
44	6,7-F_2	$-CH_2CHO$	Cl
45	7-F	$-CO_2H$	CF_3
46	7-F	$-CO_2H$	Cl
47	6,7-F_2	$-CO_2H$	CF_3
48	6,7-F_2	$-CO_2H$	Cl
49	7-F	$-CH_2CO_2H$	CF_3
50	7-F	$-CH_2CO_2H$	Cl
51	6,7-F_2	$-CH_2CO_2H$	CF_3
52	6,7-F_2	$-CH_2CO_2H$	Cl
53	6,7-F_2	$-C(=O)NH_2$	CF_3
54	6,7-F_2	$-CH_2C(O)NH_2$	CF_3

o en cada caso, una sal de los mismos.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento del cuerpo humano o animal.

11. Una composición farmacéutica, la cual comprende un

compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un principio activo seleccionado a partir del grupo que consiste en:

(i) un inhibidor de HMG-Co-A-reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(ii) un antagonista del receptor de angiotensina II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(iii) un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(iv) un bloqueador del canal de calcio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(v) un inhibidor de la sintasa de aldosterona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vi) un antagonista de aldosterona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vii) un inhibidor doble de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(viii) un antagonista de endotelina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(ix) un inhibidor de renina, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo,

(x) un diurético, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(xi) un mimético de ApoA-I, y

(xii) un inhibidor de DGAT.

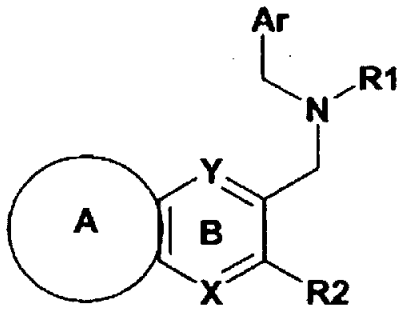
13. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para la fabricación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de, o la demora de progreso para superar, las enfermedades en donde esté involucrada la CETP (por ejemplo, hiperlipidemia, arterioesclerosis, ateroesclerosis, vasculopatía periférica, dislipidemia, hiper-beta-lipoproteinemia, hipo-alfa-lipoproteinemia, hiper-colesterolemia, hiper-trigliceridemia, hiper-colesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, vasculopatía coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto de miocardio, embolia, vasculopatía periférica, lesión por reperfusión, restenosis por angioplastia, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones vasculares diabéticas, obesidad, o endotoxemia, etc.), en particular como agentes profilácticos o terapéuticos para hiperlipidemia o enfermedades arterioescleróticas, y también para el tratamiento de infección (o embrionación de huevo) de esquistosoma.

14. Un método para la profilaxis o el tratamiento de, o la demora de progreso para superar, las enfermedades en donde esté involucrada la CETP (por ejemplo, hiperlipidemia, arterioesclerosis,

ateroesclerosis, vasculopatía periférica, dislipidemia, hiper-beta-lipoproteinemia, hipo-alfa-lipoproteinemia, hiper-colesterolemia, hiper-trigliceridemia, hiper-colesterolemia familiar, trastorno cardiovascular, cardiopatía coronaria, arteriopatía coronaria, vasculopatía coronaria, angina, isquemia, isquemia cardíaca, trombosis, infarto cardíaco tal como infarto de miocardio, embolia, vasculopatía periférica, lesión por reperfusión, restenosis por angioplastía, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes tal como diabetes mellitus tipo II, complicaciones vasculares diabéticas, obesidad, o endotoxemia, etc.), en particular como agentes profilácticos o terapéuticos para hiperlipidemia o enfermedades arterioescleróticas, y también para el tratamiento de infección (o embrionación de huevo) de esquistosoma, el cual comprende administrar a un mamífero, incluyendo el hombre, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

RESUMEN

La presente invención se refiere a novedosos compuestos de la Fórmula (I):



(I)

o una composición farmacéutica de los mismos, estando todas las variables definidas en el texto. La presente invención se refiere además al uso de los compuestos de la presente para el tratamiento de, o demora de progreso para superar, las enfermedades en donde esté involucrada la proteína de transferencia de colesteril-éster.

* * * * *

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/004058

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/12 C07D401/14 C07D471/04 A61K31/4427 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2005/059810 A1 (MAEDA KIMIYA [JP] ET AL) 17 March 2005 (2005-03-17) the whole document	1-14
P,X	WO 2006/073973 A (REDDY US THERAPEUTICS INC [US]; BARUAH ANIMA [IN]; DE DIBYENDU [US]; K) 13 July 2006 (2006-07-13) the whole document	1-14
E	WO 2007/075194 A (REDDY US THERAPEUTICS INC [US]; BARUAH ANIMA [IN]; DE DIBYENDU [US]; K) 5 July 2007 (2007-07-05) the whole document	1-14
E	WO 2007/088999 A (TANABE SEIYAKU CO [JP]; NAKAMURA YOSHINORI [JP]; HAYASHI NORIMITSU [JP]) 9 August 2007 (2007-08-09) the whole document	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 September 2007	14/09/2007

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Gregoire, Ariane

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/004058

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 14 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2007/004058

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005059810 A1	17-03-2005	AT 353870 T	15-03-2007
		AU 2003261826 A1	19-03-2004
		BR 0306208 A	13-10-2004
		CA 2464846 A1	11-03-2004
		CN 1617850 A	18-05-2005
		CZ 20040627 A3	13-10-2004
		DK 1533292 T3	04-06-2007
		EP 1533292 A1	25-05-2005
		ES 2277142 T3	01-07-2007
		WO 2004020393 A1	11-03-2004
		MX PA04005350 A	27-09-2004
		NZ 532494 A	31-03-2006
		RU 2293078 C2	10-02-2007
		SK 2332004 A3	01-12-2004
		TR 200401413 T1	21-06-2005
WO 2006073973 A	13-07-2006	NONE	
WO 2007075194 A	05-07-2007	NONE	
WO 2007088999 A	09-08-2007	NONE	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-119747- -00000-0000

Fecha 2008-11-10 16:24:03 Dep: 2020 NUECREACION1
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 324

325

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [4] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [4]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [4]
- Descripción de la invención [4]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [4]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de 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 [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 10/Nov/08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

326

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	8 119747
	Solicitud internacional	PCT/EP2007/004058
	Fecha inicio fase nacional	10/12/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	16078

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

327

Radicación No.:8 119747

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 19 DIC. 2008
adpall