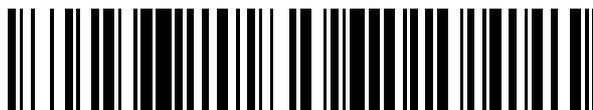


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 569**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82	(2006.01)	A61K 31/4418	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	A61K 31/4436	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	A61K 31/4439	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61P 1/16	(2006.01)
C07D 405/04	(2006.01)	A61P 3/00	(2006.01)
C07D 409/04	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)
C07D 409/14	(2006.01)	A61P 27/06	(2006.01)
C07D 413/04	(2006.01)		
C07D 417/04	(2006.01)		
A61K 31/4412	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2015 PCT/US2015/035054**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15191681**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2015 E 15795011 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 3154944**

54 Título: **Piridinonas sustituidas como inhibidores de MGAT2**

30 Prioridad:

11.06.2014 US 201462010685 P

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

07.05.2018

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**DEVASTHALE, PRATIK;
MOORE, FANG;
MIGNONE, JAMES y
WANG, WEI**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 666 569 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Piridinonas sustituidas como inhibidores de MGAT2

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona nuevos compuestos de piridinona sustituidos y análogos de los mismos, que son inhibidores de MGAT2, a composiciones que los contienen y a los compuestos para su uso en procedimientos, por ejemplo, para el tratamiento de la diabetes, obesidad, dislipidemia y afecciones relacionadas.

10

Antecedentes de la invención

La prevalencia de la obesidad y la diabetes está aumentando a una velocidad alarmante. De acuerdo con la OMS, en 2008, el 70 % de la población adulta de Estados Unidos tenía sobre peso y, de ellos, el 33 % era obeso. En paralelo al explosivo número de personas con sobrepeso y obesas, en 2008, se estimó que el 12,3 % de la población de Estados Unidos tenía niveles elevados de glucosa en sangre [<http://www.who.int/diabetes/facts/en/>]. La epidemia de obesidad / diabetes no es exclusiva de los Estados Unidos. Según la OMS (Hoja informativa n.º 312, septiembre de 2012), 347 millones de personas en todo el mundo tienen diabetes. El tratamiento de la obesidad y la mejora del control glucémico de manera eficaz y segura siguen siendo los principales desafíos a los que se enfrenta la medicina moderna.

20

La monoacilglicerol aciltransferasa 2 (MGAT2) se ha convertido en un objetivo atractivo para el tratamiento de la obesidad y la diabetes de tipo II [Yen, C.L. et al., Nat. Med., 15 (4):442-446 (2009)]. La MGAT2 se expresa a niveles altos y de forma selectiva en el intestino delgado, donde ejerce un papel fundamental en la ruta del monoacilglicerol para la absorción de la grasa de la dieta. Cuando se ingiere la grasa de la dieta, la lipasa pancreática digiere los triglicéridos en ácidos grasos libres y 2-monoacilglicerol, que son absorbidos por los enterocitos del epitelio intestinal. Una vez dentro de los enterocitos, los ácidos grasos libres y el 2-monoacilglicerol se usan como bloques componentes para resintetizar los triglicéridos mediante dos etapas de acilación secuenciales; primero mediante la MGAT y luego por reacciones enzimáticas de DGAT. A continuación, los triglicéridos se incorporan en los quilomicrones y se secretan en la linfa para su uso como suministro de energía para el cuerpo. Los ratones defectuosos en MGAT2 exhiben un fenotipo metabólico saludable y muestran resistencia a la obesidad inducida por una dieta rica en grasas, mejora en la sensibilidad a la insulina y disminución de la acumulación de grasa en el hígado y el tejido adiposo. Además, la delección genética de MGAT2 produce ratones con niveles aumentados de GLP-1 [Yen, C.L. et al., Nat. Med., 15 (4):442-446 (2009)]. En conjunto, estos datos muestran que los inhibidores de MGAT2 son prometedores para tratar trastornos metabólicos como la obesidad, la diabetes de tipo II y la dislipidemia.

25

30

35

Ammar et al., Journal of the Chinese Chemical Society (Taipei, Taiwán), (2004), 51(5A), 975-981 divulga los compuestos:

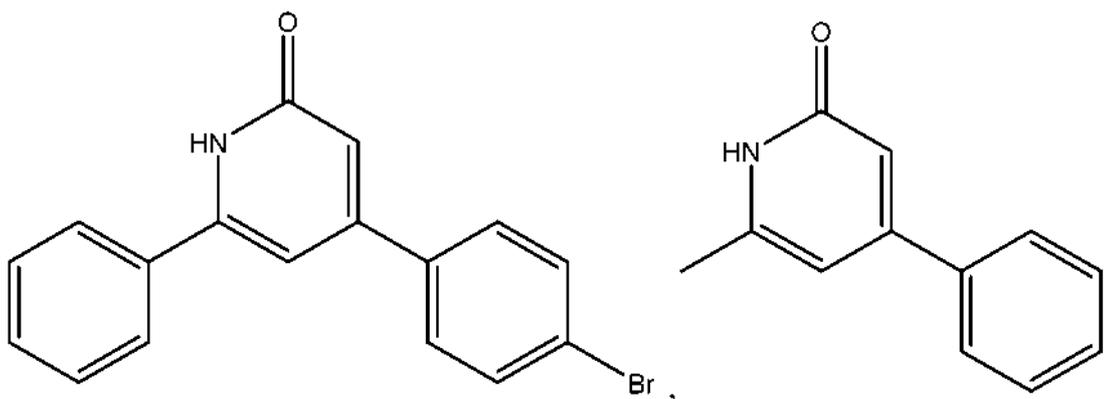
40

4,6-bis(4-bromofenil)-1,2-dihidro-*N*-(4-metilfenil)-2-oxo-3-piridincarboxamida y
4-(2-clorofenil)-*N*,6-bis(4-clorofenil)-1,2-dihidro-2-oxo-3-piridincarboxamida.

Li et al., Tetrahedron Letters, (2004), 45(35), 6545-6547 divulga los compuestos:

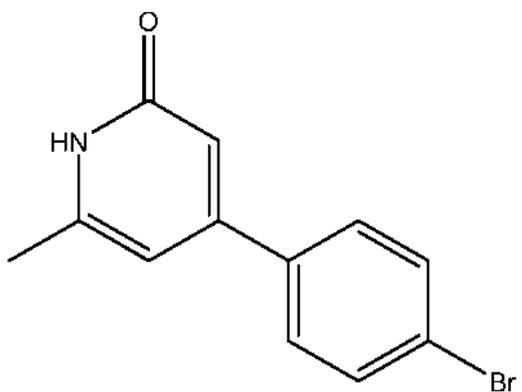
45

ácido 1,2-dihidro-2-oxo-4,6-difenil-3-piridincarboxílico,
ácido 1,2-dihidro-6-metil-2-oxo-4-fenil-3-piridincarboxílico,



50

y



El-Nagdy et al., *Revue Roumaine de Chimie*, (1989), 34(9-10), 1979-1985 divulga los compuestos:

- 5 6-(4-bromofenil)-4-(4-clorofenil)-1,2-dihidro-2-oxo-3-piridincarboxamida y ácido 6-(4-bromofenil)-4-(4-clorofenil)-1,2-dihidro-2-oxo-3-piridincarboxílico.

El-Deek et al., *Revue Roumaine de Chimie*, (1981), 26(4), 647-653 divulga los compuestos:

- 10 ácido 6-(3,4-diclorofenil)-1,2-dihidro-2-oxo-4-fenil-3-piridincarboxílico y ácido 6-(3,4-diclorofenil)-1,2-dihidro-4-(4-metoxifenil)-2-oxo-3-piridincarboxílico.

Abdalla et al., *Pakistan Journal of Scientific and Industrial Research* (1977), 20(3), 139-149 divulga el compuesto ácido 6-(4-clorofenil)-1,2-dihidro-2-oxo-4-fenil-3-piridincarboxílico.

- 15 Stockel, *Textile Research Journal*, (1975), 45(5), 433-434 divulga los compuestos:

- 3-[5-(2-furanil)-4,5-dihidro-1-fenil-1H-pirazol-3-il]-4-fenil-6-(2-tienil)-2(1H)-piridinona;
 3-[4,5-dihidro-1-fenil-5-(2-tienil)-1H-pirazol-3-il]-4-fenil-6-(2-tienil)-2(1H)-piridinona;
 20 3-(4,5-dihidro-5-fenil-3-isoxazolil)-4-fenil-6-(2-tienil)-2(1H)-piridinona;
 3-[5-(2-furanil)-4,5-dihidro-3-isoxazolil]-4-fenil-6-(2-tienil)-2(1H)-piridinona;
 3-[4,5-dihidro-5-(2-tienil)-3-isoxazolil]-4-fenil-6-(2-tienil)-2(1H)-piridinona;
 3-(4,5-dihidro-1,5-difenil-1H-pirazol-3-il)-4-fenil-6-(2-tienil)-2(1H)-piridinona y 3-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-4-fenil-6-(2-tienil)-2(1H)-piridinona.

- 25 Sammour et al., *United Arab Republic Journal of Chemistry*, (1971), 14(3), 213-223 divulga los compuestos:

- 3-(4,5-dihidro-1,5-difenil-1H-pirazol-3-il)-4-(4-metoxifenil)-6-(4-metilfenil)-2(1H)-piridinona;
 3-[4,5-dihidro-5-(4-metoxifenil)-1-fenil-1H-pirazol-3-il]-4-(4-metoxifenil)-6-(4-metilfenil)-2(1H)-piridinona;
 30 3-[4,5-dihidro-5-(4-metoxifenil)-3-isoxazolil]-4-(4-metoxifenil)-6-(4-metilfenil)-2(1H)-piridinona;
 3-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-4,6-difenil-2(1H)-piridinona y 6-(4-metilfenil)-3-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-3-il)-4-fenil-2(1H)-piridinona.

- 35 Reid et al., *Chemische Berichte*, (1957), 90, 2841-2848 divulga el compuesto ácido 1,2-dihidro-2-oxo-4,6-difenil-3-piridincarboxílico.

Plati et al., *Journal of Organic Chemistry*, (1950), 15, 1165-1171 divulga el compuesto ácido 1,2-dihidro-5-metil-2-oxo-4,6-difenil-3-piridincarboxílico.

- 40 Kohler et al., *Journal of the American Chemical Society*, (1922), 44, 2536-2556 divulga los compuestos: ácido 1,2-dihidro-2-oxo-4,6-difenil-3-piridincarboxílico y ácido 5-bromo-1,2-dihidro-2-oxo-4,6-difenil-3-piridincarboxílico.

Sumario de la invención

- 45 La presente invención proporciona compuestos de piridinona sustituidos y análogos de los mismos, que son útiles como inhibidores de MGAT2, incluidos estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos o solvatos de los mismos.

- 50 En el presente documento también se desvelan procesos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros,

tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos o solvatos de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con MGAT2, tales como diabetes, obesidad, dislipidemia y afecciones relacionadas, tales como complicaciones microvasculares y macrovasculares asociadas con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y las afecciones que lo componen, trastornos del metabolismo de la glucosa y los lípidos, y otras dolencias.

Los compuestos de la invención pueden usarse en terapia.

Los compuestos de la invención pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con MGAT2.

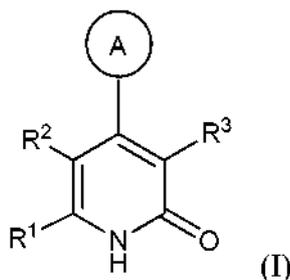
Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más agentes.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y a partir de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención proporciona, entre otras cosas, un compuesto de fórmula (I):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en donde:

el anillo A es independientemente fenilo, tetrahidronaftalenilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en donde dichos fenilo, tetrahidronaftalenilo y heteroarilo están sustituidos con 0-1 R⁶ y 0-3 R⁷;

R¹ se selecciona independientemente entre: -(CH₂)_m- (carbociclo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^b y 0-2 R⁹), -(CH₂)_m- (heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-1 R^b y 0-2 R⁹) y una cadena de hidrocarburos C₁₋₁₂ sustituida con 0-3 R^a; en donde dicha cadena de hidrocarburos puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada;

R² se selecciona independientemente entre: H, halógeno, cicloalquilo C₃₋₄, fenilo sustituido con 0-2 R^h y cadena de hidrocarburos C₁₋₁₂ sustituida con 0-3 R^a; en donde dicha cadena de hidrocarburos puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada; R³ se selecciona independientemente entre: -(CH₂)_n-X-(CH₂)_mR⁴, -CONHSO₂R¹, -NHCOX₁SO₂R¹, un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^d;

X se selecciona independientemente entre: CONH y NHCO;

X₁ es independientemente cadena de hidrocarburos C₁₋₄ opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄;

R⁴ se selecciona independientemente entre: cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d, cicloalqueno C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d, -(CH₂)_m- (fenilo sustituido con 0-3 R^d) y un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^d;

R⁶ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^h, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -(CH₂)_m-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_m-NR^fR¹, CN, ORⁱ, SRⁱ y heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S;

R⁷ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₄)₂ y -(CH₂)_t-R^c;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₈, alcoxi C₁₋

10, haloalquilo C₁₋₁₀, haloalcoxi C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, haloalquiltio C₁₋₁₀, N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH(alquilo C₄₋₂₀), -CONH(haloalquilo C₄₋₂₀), -O(CH₂)_sO(alquilo C₁₋₆), -O(CH₂)_sO(haloalquilo C₁₋₆), -(CH=CH)(cicloalquilo C₃₋₆), R^c y -(CH₂)_n-(O)_t-(CH₂)_mR^c;

R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre: cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d, cicloalqueno C₄₋₈ sustituido con 0-2 R^d, fenilo sustituido con 0-3 R^d y un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^d; R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre: =O, halógeno, OH, CN, NO₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, tetrazolilo, OBn y fenilo;

R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₆, CO(alquilo C₁₋₄) y COBn;

R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H y alquilo C₁₋₄;

R^g se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

R^h se selecciona independientemente entre: halógeno, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y cadena de hidrocarburos C₁₋₁₂ sustituida con 0-3 R^a; en donde dicha cadena de hidrocarburos puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada;

Rⁱ, en cada caso, se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄ y fenilo;

n, en cada caso, es independientemente 0 o 1;

m, en cada caso, es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

s, en cada caso, es independientemente 1, 2 o 3; y

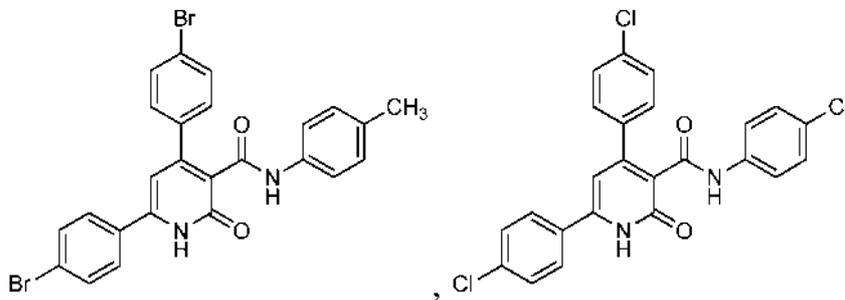
t, en cada caso, es independientemente 0 o 1;

a condición de que:

i) cuando el anillo A es fenilo, entonces Rⁱ es distinto de tienilo; o

ii) cuando el anillo A es fenilo o 4-OMe-Ph, entonces Rⁱ es distinto de fenilo o 4-Me-Ph;

y los siguientes compuestos están excluidos:



En un segundo aspecto, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, dentro del alcance del primer aspecto, en donde:

Rⁱ se selecciona independientemente entre: -(CH₂)_m-(carbociclo C₃₋₆ sustituido con 1 R^b y 0-2 R^g), -(CH₂)_m-heteroarilo sustituido con 0-1 R^b y 0-1 R^g, en donde dicho heteroarilo se selecciona entre: piridilo, furanilo, tienilo, 1-R^e-pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo y 1-R^e-pirazolilo) y una cadena de hidrocarburos C₁₋₁₂ sustituida con 0-1 R^a; en donde dicha cadena de hidrocarburos puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada).

En un tercer aspecto, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, en donde:

el anillo A es independientemente tetrahidronaftalenilo, fenilo sustituido con 0-1 R⁶ y 0-1 R⁷, o un heteroarilo sustituido con 0-1 R⁶; en donde dicho heteroarilo se selecciona entre: furanilo, tienilo, 1-R^e-pirrolilo, tiazolilo, 1-R^e-pirazolilo y benzotienilo;

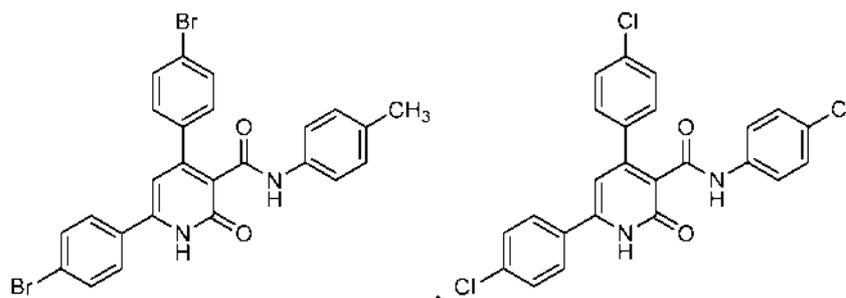
Rⁱ se selecciona independientemente entre: cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-1 R^g, cicloalqueno C₅₋₆ sustituido con 0-1 R^g, fenilo sustituido con 1 R^b y 0-1 R^g y un heteroarilo sustituido con 0-1 R^b y 0-1 R^g, en donde dicho heteroarilo se selecciona entre: oxazolilo, tiazolilo y 1-R^e-pirazolilo;

R² se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄ y fenilo sustituido con 0-1 alquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona independientemente entre: tetrazolilo, tetrazolona, -NHCO(tetrazolilo), -CONH(piridilo), -CONH(cicloalquilo C₃₋₆), -CONH(fenilo sustituido con 0-1 R^d), -CONHSO₂(alquilo C₁₋₄), -CONHSO₂(cicloalquilo C₃₋₆), -CONHSO₂(isoxazolilo sustituido con 0-1 alquilo C₁₋₄) y -CONHSO₂N(alquilo C₁₋₄)₂;

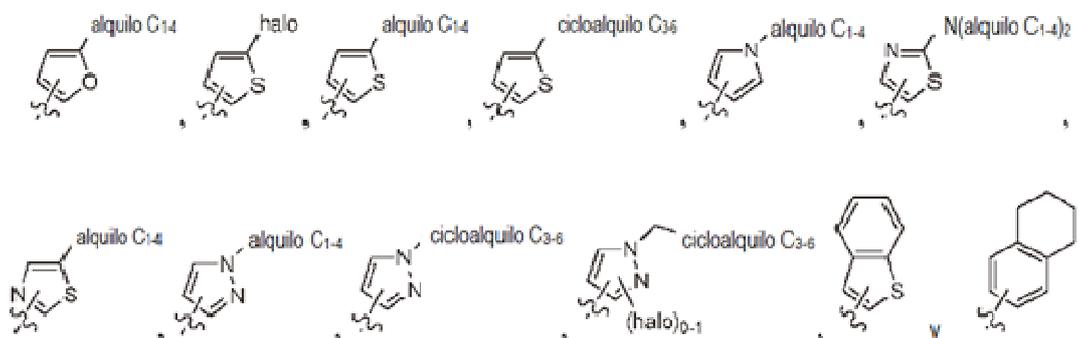
R⁶ se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂, y -(CH₂)₁₋₄(cicloalquilo C₃₋₆);

R⁷ se selecciona independientemente entre: halógeno y alquilo C₁₋₄;
 R^b se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, -CONH(CH₂)₆₋₂₀H, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄, cicloalquenilo C₄₋₈ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄, -(O)_r-(CH₂)_m(cicloalquilo C₃₋₆), -(CH=CH)(cicloalquilo C₃₋₆), Ph, Bn, fenoxi, benzoxi, pirimidinilo, pirazinilo y -O-pirimidinilo;
 R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
 R^e se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₈ y -(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃₋₆); y
 R^g se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;
 a condición de que: cuando el anillo A es fenilo o 4-OMe-Ph, entonces R¹ es distinto de fenilo o 4-Me-Ph; y están excluidos los siguientes compuestos:



En un cuarto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, en donde:

el anillo A se selecciona independientemente entre: fenilo sustituido con 0-1 R⁶ y 0-1 R⁷,



R¹ se selecciona independientemente entre: cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₅₋₆, 1-halo-cicloalquilo C₃₋₆, 1-OH-cicloalquilo C₃₋₆, 4-R^b-Ph, 1-(-(CH₂)₁₋₆CF₃)-pirazol-4-ilo, 1-(-(CH₂)₁₋₆CF₃)-tiazol-2-ilo y 2-Ph-5-alquil C₁₋₄-oxazol-4-ilo;

R² se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄ y fenilo sustituido con 0-1 alquilo C₁₋₆;

R³ se selecciona independientemente entre: tetrazolilo, tetrazolona, -NHCO(tetrazolilo), -CONH(cicloalquilo C₃₋₆), -CONHPh, -CONH(4-alcoxi C₁₋₄-Ph), -CONH(4-haloalcoxi C₁₋₄-Ph), -CONH(pirid-3-ilo), -CONHSO₂(alquilo C₁₋₄), -CONHSO₂(cicloalquilo C₃₋₆), -CONHSO₂(isoxazolilo sustituido con 0-1 alquilo C₁₋₄) y -CONHSO₂N(alquilo C₁₋₄)₂;

R⁶ se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂ y -(CH₂)₁₋₄(cicloalquilo C₃₋₆);

R⁷ se selecciona independientemente entre: halógeno y alquilo C₁₋₄; y

R^b se selecciona independientemente entre: alquilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆, -(CH₂)₁₋₆CF₃, -O(CH₂)₁₋₆CF₃, -(O)₀₋₁-(CH₂)₁₋₄(cicloalquilo C₃₋₆), -(CH=CH)(cicloalquilo C₃₋₆), cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄, cicloalquenilo C₅₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄ y Bn.

En un quinto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos primero a tercero, en donde:

el anillo A es independientemente fenilo sustituido con 0-1 R⁶ y 0-1 R⁷;

R¹ se selecciona independientemente entre: cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-1 R⁹, cicloalquenilo C₅₋₆ sustituido

con 0-1 R⁹, fenilo sustituido con 1 R^b y 0-1 R⁹, 1-(-(CH₂)₁₋₆CF₃)-pirazol-4-ilo, 1-(-(CH₂)₁₋₆CF₃)-tiazol-2-ilo y 2-Ph-5-
alquiloxazol C₁₋₄-4-ilo;

R² se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄ y fenilo sustituido
con 0-1 alquilo C₁₋₆;

5 R³ se selecciona independientemente entre: tetrazolilo, tetrazolona, -CONH(piridilo) y -CONH(fenilo sustituido
con 0-1 alcoxi C₁₋₄);

R⁶ se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂, y cicloalquilo C₃₋₆;

R⁷ se selecciona independientemente entre: halógeno y alquilo C₁₋₄;

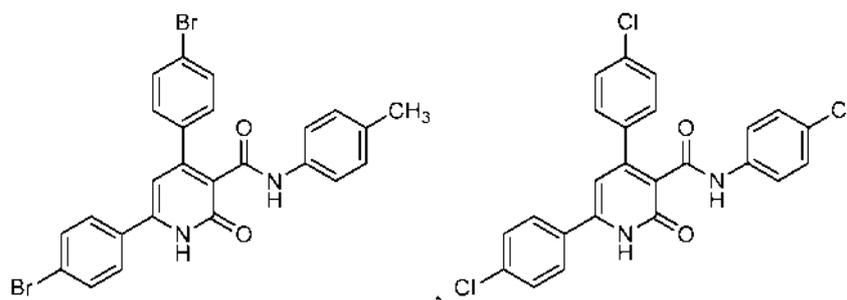
10 R^b se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈,
-CONH(CH₂)₆₋₂₀H, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₄₋₈, -O(CH₂)_m(cicloalquilo C₃₋₆), -(CH=CH)(cicloalquilo C₃₋₆),
Ph, Bn, fenoxi y benzoxi; y

R⁹ se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

a condición de que: cuando el anillo A es fenilo o 4-OMe-Ph, entonces R¹ es distinto de fenilo o 4-Me-Ph;

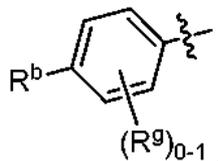
y los siguientes compuestos están excluidos:

15



20 En un sexto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero,
una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo, un solvato o un hidrato del mismo, dentro del alcance de
cualquiera de los aspectos anteriores, en donde:

R¹ es



25

En un séptimo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los ejemplos
representados o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo, un solvato o
un hidrato del mismo.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier lista de subconjuntos
de compuestos o un único compuesto entre los ejemplos representados dentro del alcance de cualquiera de los
anteriores aspectos.

35 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CI₅₀ de hMGAT2 ≤ 1 μM, usando el
ensayo de LCMS de MGAT2.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CI₅₀ de hMGAT2 ≤ 0,5 μM, usando el
ensayo de LCMS de MGAT2.

40 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CI₅₀ de hMGAT2 ≤ 0,1 μM, usando el
ensayo de LCMS de MGAT2.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

45 En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los
compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un
polimorfo o un solvato del mismo.

50 En otra realización, La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo
farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un
tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo.

5 Se divulga también en el presente documento un proceso para producir un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo.

10 Se divulga también un intermedio para producir un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que el agente terapéutico adicional es, por ejemplo, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo, un miembro seleccionado de saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina y alogliptina).

15 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con MGAT2, comprendiendo el método administrar a un Paciente que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

20 Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de la MGAT2 que se pueden prevenir, modular o tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hígado graso no alcohólico (HGNA), incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), retinopatía, neuropatía, nefropatía, aterosclerosis y sus secuelas, isquemia miocárdica, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), isquemia no cardíaca, trastornos lipídicos y glaucoma.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de diabetes, hiperglucemia, diabetes gestacional, obesidad, dislipidemia e hipertensión, comprendiendo el método administrar a un Paciente que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de diabetes, comprendiendo el método administrar a un Paciente que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de hiperglucemia, que comprende administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

40 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de obesidad, comprendiendo el método administrar a un Paciente que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

45 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de dislipidemia, comprendiendo el método administrar a un Paciente que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

50 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de hipertensión, comprendiendo el método administrar a un Paciente que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

55 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia.

60 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en terapia para el

tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con MGAT2.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con MGAT2, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un primer y un segundo agente terapéutico, en el que el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención. Preferentemente, el segundo agente terapéutico, por ejemplo, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo, un miembro seleccionado de saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina y alogliptina).

En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con MGAT2.

En los casos en los que se desee, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más de otros tipos de agentes antidiabéticos y / o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral por separado o mediante inyección. El otro tipo de agente antidiabético que se puede emplear opcionalmente en combinación con el inhibidor de MGAT2 de la presente invención puede ser uno, dos, tres o más agentes antidiabéticos o agentes antihiper glucémicos que pueden administrarse por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral por separado o mediante inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

Los agentes antidiabéticos usados en la combinación con el inhibidor de MGAT2 de la presente invención incluyen, pero sin limitación, secretagogos de la insulina o sensibilizantes de la insulina, otros inhibidores de MGAT2 u otros agentes antidiabéticos. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP4) (por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina y vildagliptina), biguanidas (por ejemplo, metformina y fenformina), sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, glimepirida y glipizida), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), agonistas de PPAR, tales como tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas dobles de PPAR α / γ (por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar y aleglitazar), activadores de la glucocinasa, moduladores del receptor GPR40 (por ejemplo, TAK-875), moduladores del receptor GPR119 (por ejemplo, MBX-2952, PSN821 y APD597), inhibidores del transportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) (por ejemplo, dapagliflozina, canagliflozina y remagliflozina), inhibidores de 11 β -HSD-1 (por ejemplo, MK-0736, BI35585, BMS-823778 y LY2523199), análogos de amilina, tales como pramlintida y / o insulina.

El inhibidor de MGAT2 de la presente divulgación también pueden emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes hipofágicos y / o de pérdida de peso, tales como dietilpropión, fendimetrazina, fentermina, orlistat, sibutramina, lorcaserina, pramlintida, topiramato, antagonistas de receptores de MCHR1, oxintomodulina, naltrexona, péptido amilina, moduladores de los receptores de NPY Y5, moduladores de los receptores de NPY Y2, moduladores de los receptores de NPY Y4, cetilistat, moduladores del receptor 5HT2c y similares. Los compuestos de la presente invención también se pueden emplear en combinación con un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 R), tal como exenatida, liraglutida, GPR-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37), que pueden administrarse por inyección, por vía intranasal o mediante dispositivos transdérmicos o bucales.

El inhibidor de MGAT2 de la presente invención también pueden emplearse opcionalmente en combinación con uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos, tales como inhibidores de DGAT, fármacos reductores de LDL, tales como estatinas (inhibidores de la HMG CoA reductasa) o inhibidores de la absorción de colesterol, moduladores de PCSK9, fármacos que aumentan los niveles de HDL, tales como inhibidores de CETP.

La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferentes de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se entiende que cualquier elemento de una realización se combina con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

III. QUÍMICA

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan dichos isómeros. El término "estereoisómero o estereoisómeros" se refiere a un compuesto o compuestos que tienen idéntica constitución química, pero se diferencian con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la presente invención. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la

propiedad de no superposición del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de actividad óptica.

5 También pueden estar presentes en los compuestos muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos *cis*- y *trans*- (o *E*- y *Z*-) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

10 Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios fabricados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada.

15 Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

A menos que se indique lo contrario, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no completas tiene átomos de hidrógeno suficientes para completar las valencias.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquilenilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado. Como ejemplos, "alquilo C₁ a C₁₂" o "alquilo C₁₋₁₂" (o alquilenilo), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂; "alquilo C₄ a C₁₈ o alquilo (o alquilenilo) C₄₋₁₈", pretende incluir grupos alquilo C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, y C₁₈. De manera adicional, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir con al menos un hidrógeno que está sustituido por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C₀" o "alquilenilo C₀", se pretende indicar un enlace directo.

45 "Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburos tanto de configuración lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente de uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

50 "Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburos tanto de configuración lineal como ramificada que tienen uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno), pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

55 Cuando se usa el término "cadena de hidrocarburos", este pretende incluir "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", a menos que se especifique lo contrario.

60 El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, "alcoxi C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

65 "Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se pretende que "haloalquilo" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación,

fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

5 "Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

15 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo mono, bi o policíclicos. Por ejemplo, "cicloalquilo C₃ a C₆" o "cicloalquilo C₃₋₆" pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo. El término "cicloalqueno" se refiere a grupos alqueno ciclados. Cicloalqueno C₄₋₆ pretende incluir grupos cicloalqueno C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen, pero sin limitación, ciclobuteno, ciclopenteno y ciclohexeno.

20 Tal como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "resto carbocíclico" pretende significar cualquier anillo estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o ser aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobuteno, ciclopentilo, ciclopenteno, ciclohexilo, ciclohepteno, cicloheptilo, ciclohepteno, adamantilo, ciclooctilo, cicloocteno, ciclooctadieno, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique lo contrario, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Cuando se usa el término "carbociclo", se pretende incluir "arilo". Se produce un anillo puenteado cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillo carbocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

45 Grupos "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo y naftilo. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 15ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (2007). "Arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo.

50 El término "bencilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un grupo fenilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros o heterocíclico policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si está definido). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno en caso de que el compuesto resultante sea estable. Opcionalmente, puede cuaternizarse un nitrógeno en el heterociclo. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no se encuentren adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4*H*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, 5 furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, 10 fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tienofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, 20 pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, 25 pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" signifique un sistema de anillo heterocíclico estable de 9 a 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados 35 entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se 45 prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no se encuentren adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, 50 quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolinilo.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomos tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, 55 indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolano y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en donde R es H u otro sustituyente, si está definido). Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).

Los ejemplos de heteroarilos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, 65 pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

Los anillos puenteados también están incluidos en la definición de heterociclo. Se produce un anillo puenteado cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato o una especie cargada positivamente tal como sodio (Na⁺), potasio (K⁺), amonio (R_nNH_m⁺ en el que n=0-4 y m=0-4) y similares.

Cuando se usa un anillo puenteado dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en la técnica de la síntesis orgánica para la protección de grupos amina que sea estable a un agente reductor de éster, una hidrazina disustituida, R4-M y R7-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclación. Dichos grupos protectores de amina que encajan en estos criterios incluyen los enumerados en Wuts, P. G. M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, Wiley (2007) y *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981). Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero sin limitación, los siguientes: (1) los de tipo acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) los de tipo carbamato aromático, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilo sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metoxicarbonil y 9-benciloxicarbonilo (Fmoc); (3) los de tipo carbamato alifático, tales como *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) los tipo alquil carbamato cíclicos tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) los tipo alquilo tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano tal como trimetilsilano; (7) los tipo que contienen tiol tales como feniltiocarbonilo y ditiassuccinoilo; y (8) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y los de tipo alquilo sustituidos, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y *t*-butilo; y los de tipo trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Dobles enlaces de anillo, tal como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. De este modo, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. De este modo, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 R, entonces dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta tres grupos R y cada vez que aparece R se selecciona independientemente a partir de la definición de R.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente.

Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, proporcionado con una relación beneficio/riesgo razonable.

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales que están también dentro del alcance de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, se entiende que la referencia a un compuesto de la invención incluye la referencia a una o más de sales del mismo. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la

preparación y, por lo tanto, están incluidas dentro del alcance de la invención.

Tal como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto parental se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo.

5 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales

10 como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

15 Pueden sintetizarse las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; en general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Allen, L. V., Jr., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22^a edición, Pharmaceutical Press, Londres, R. U. (2012).

25 Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier fármaco que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y el espíritu de la presente invención. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112: 309-396, Academic Press (1985);
- 30 b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, págs. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers, (1991);
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8: 1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988);
- e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984); y
- 35 f) Rautio, J., ed., Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol. 47, Wiley-VCH (2011).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I en sí mismos. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquibencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcocarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Dichos ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

50 La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, R. U. (Segunda edición, reproducido en 2006); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA y Wiley-VCH, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, tercera edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

55 Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado que de otro modo se emplea.

65 El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas disolventes, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red

cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos.

5 Generalmente se conocen bien en la técnica los métodos de solvatación.

Tal como se usa en el presente documento, "polimorfo o polimorfos" se refiere a la forma o formas cristalinas que tienen la misma estructura/composición química pero distintas disposiciones espaciales de las moléculas y/o iones que forman los cristales. Pueden proporcionarse compuestos de la presente invención en forma de sólidos amorfos o sólidos cristalinos. Puede emplearse liofilización para proporcionar los compuestos de la presente invención en forma de un sólido.

10

Las abreviaturas usadas en el presente documento, se definen del siguiente modo: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o min, "h" para hora o h, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "kpa, (psi)" para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "ac" para "acuoso", "sat" o "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para cromatografía líquida espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para duplete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "R", "S", "E", "Z" y "ee" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la técnica.

15

20

25

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Hex	hexanos
MeOH	metanol
EtOH	etanol
<i>i</i> -PrOH o IPA	isopropanol
AcOH u HOAc	ácido acético
Ag ₂ CO ₃	carbonato de plata
AgOAc	acetato de plata
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	cloroformo
ADNc	ADN complementario
DCC	<i>N,N</i> -diciclohexilcarbodiimida
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DMA	dimetilamina
DME	dimetiléter
DMF	dimetil formamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
AlCl ₃	cloruro de aluminio
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
CAN	nitrate de amonio y cerio
CH ₂ Cl ₂	diclorometano

CH ₃ CN o ACN	acetonitrilo
CS ₂ CO ₃	carbonato de cesio
HCl	ácido clorhídrico
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
KCN	cianuro de potasio
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
NIS	N-yodosuccinimida
Pd/C	paladio sobre carbono
PhSO ₂ Cl	cloruro de bencenosulfonilo
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	diisopropiletilamina
PS	poliestireno
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SiO ₂	óxido de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
TBAT	trifenildifluorosilicato de tetrabutilamonio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
KOAc	acetato potásico
MgSO ₄	sulfato de magnesio
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
LG	grupo saliente
Pd ₂ dba ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
SELECTFLUOR®	bis(tetrafluoroborato) de <i>N</i> -fluoro- <i>N</i> -metil-trietilendiamina

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolvente adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se lleven a cabo. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención.

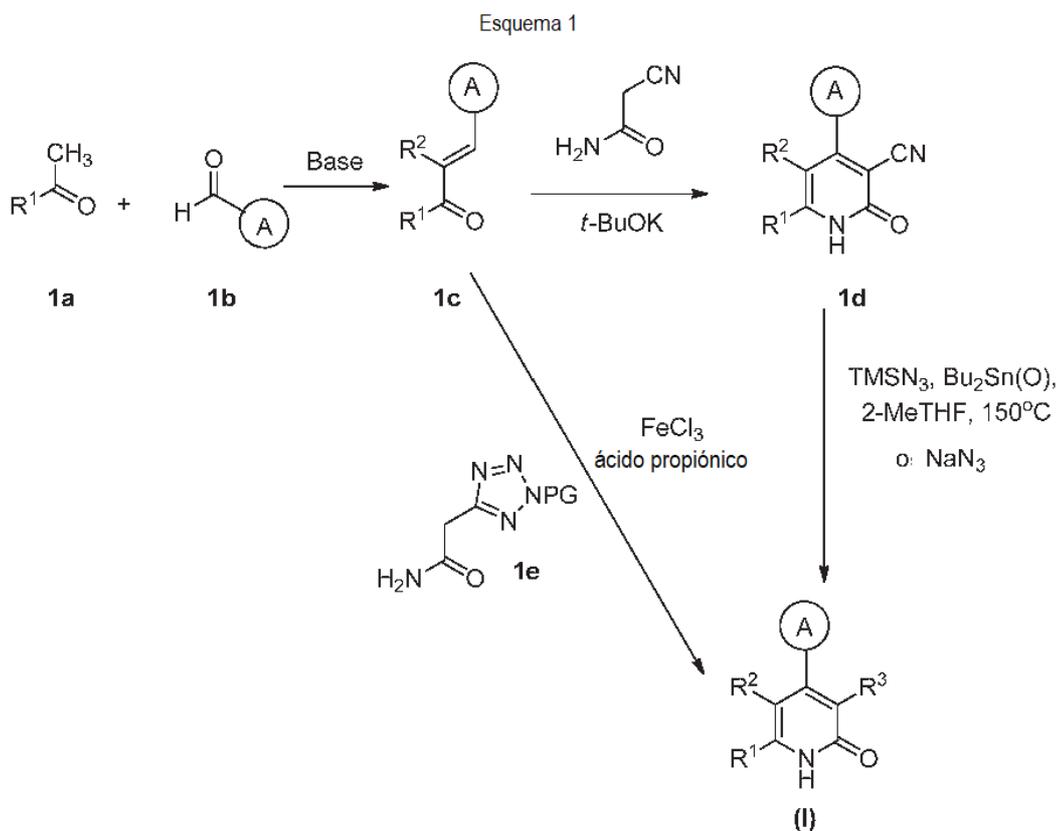
Los nuevos compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en la presente sección. Asimismo, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, se entenderá que todas condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de tratamiento, se seleccionan para ser condiciones estándar para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocibles por un experto en la técnica. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y entonces deben usarse métodos alternativos.

SÍNTESIS

Pueden prepararse los compuestos de fórmula (I) mediante los procesos a modo de ejemplo descritos en los siguientes esquemas y ejemplos de trabajo, así como en procedimientos relevantes publicados en la literatura que son usados por un experto en la materia. Los reactivos y procedimientos ilustrativos para estas reacciones aparecen a partir de ahora en el presente documento y en los ejemplos de trabajo. La protección y la desprotección en los procesos que siguen pueden llevarse a cabo por procedimientos habitualmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Greene, T. W. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, Wiley (2007)). Se encuentran

métodos generales de síntesis orgánica y transformación de grupos funcionales en: Trost, B. M. et al., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency en Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, Nueva York, NY (1991); Smith, M. B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, sexta edición, Wiley & Sons, Nueva York, NY (2007); Katritzky, A. R. et al., eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II*, segunda edición, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R. C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, NY (1999) y las referencias en los mismos.

10 Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), en la que $R^2 = H$ y $R^3 =$ tetrazol, pueden fabricarse de acuerdo con el esquema 1. La cetona **1a** y el aldehído **1b** experimentan condensación de Aldol para proporcionar la enona **1c**. El tratamiento de la enona **1c** y 2-cianoacetamida con tBuOK da cianopiridona **1d**. La cicloadición [3+2] de la azida (TMSN₃ o NaN₃) al grupo ciano en **1d** proporciona la fórmula (I). Como alternativa, puede sintetizarse la fórmula (I) haciendo reaccionar la enona **1c** con la tetrazoloacetamida **1e** en presencia de FeCl₃ y ácido propiónico.

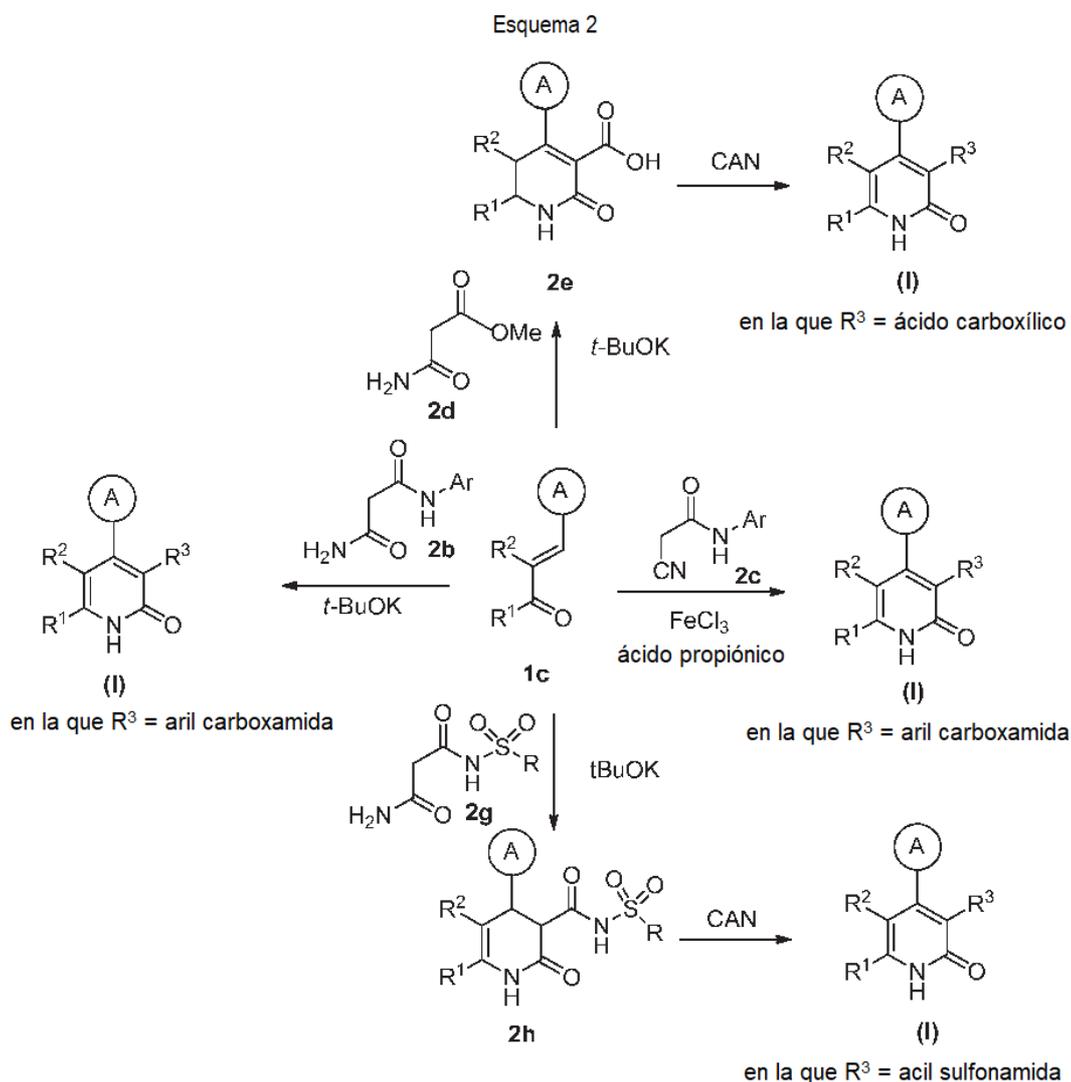


en la que $R^3 = 1H$ -tetrazol-5-ilo

15 Pueden hacerse compuestos de fórmula (I), en la que $R^2 = H$ y $R^3 =$ carboxamida, ácido carboxílico y acil sulfonamida, de acuerdo con el esquema 2. La reacción de la enona **1c** y la acetamida **2b** en presencia de tBuOK proporciona compuestos de fórmula (I) que contienen una aril carboxamida en R^3 . Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) que contienen una aril carboxamida en R^3 pueden sintetizarse tratando la enona **1c** y la cianoamida **2c** con FeCl₃ y ácido propiónico. De manera adicional, la reacción de la enona **1c** y 3-amino-3-oxopropanoato de metilo **2d** en presencia de tBuOK proporciona ácido dihidropiridona carboxílico **2e**. La oxidación mediada por CAN de **2e** da compuestos de fórmula (I) que contienen un ácido carboxílico en R^3 . De manera similar, la dihidropiridona sulfonamida **2h** puede fabricarse haciendo reaccionar la enona **1c** y la sulfonilmalonamida **2g** con tBuOK. Posteriormente, la oxidación mediada por CAN de la dihidropiridona acil sulfonamida **2h** da compuestos de fórmula (I) que contienen una acil sulfonamida en R^3 .

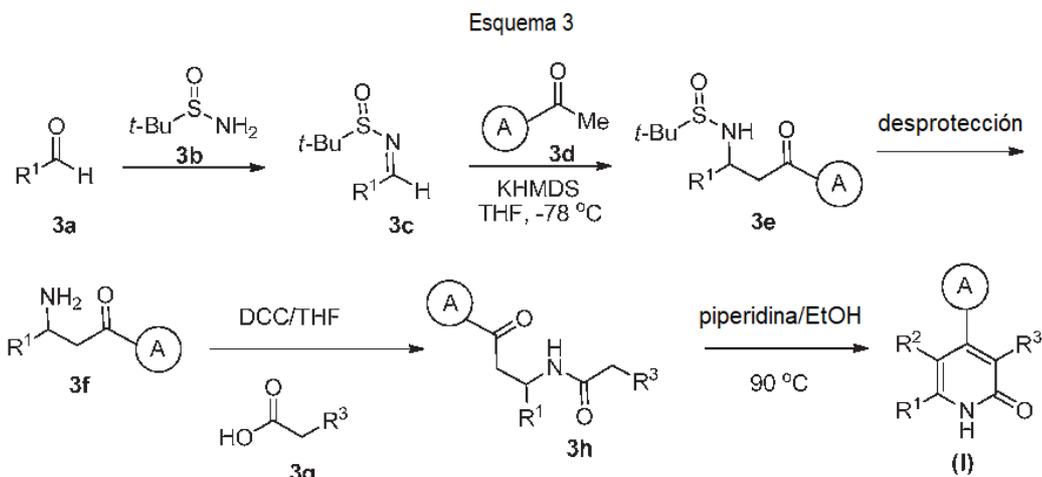
20

25

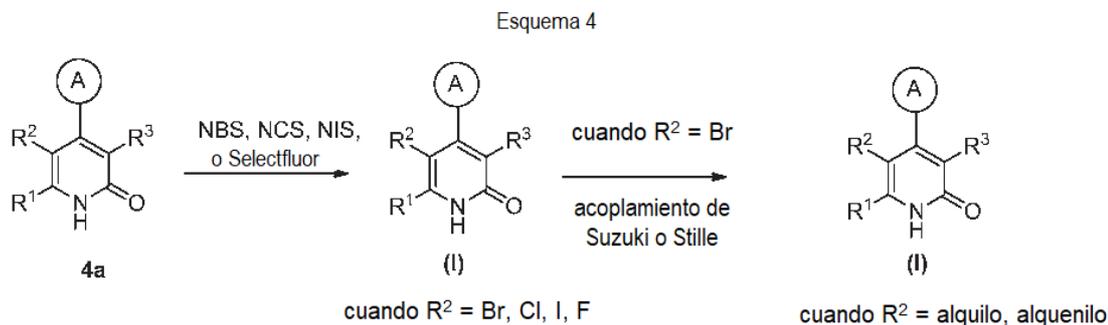


Como alternativa, pueden fabricarse compuestos de fórmula (I), en la que $R^2 = \text{H}$, de acuerdo con el esquema 3. La condensación del aldehído **3a** y la sulfonamida **3b** proporciona la imina **3c**. La imina **3c** se alquila con cetona **3d** en presencia de KHMDS en THF a -78°C a temperatura ambiente para proporcionar la cetona **3e**. Posteriormente, la cetona **3e** se desprotege usando HCl en un disolvente adecuado, tal como MeOH para proporcionar la β -amino cetona **3f**. Pueden emplearse otras condiciones para retirar el grupo *t*-butilsulfinilo según se determine por un experto en la técnica. La β -amino cetona **3f** se acila con ácido carboxílico **3g** usando DCC en THF para dar β -cetoamida **3h**. La ciclación de la β -cetoamida **3h** en presencia de una base tal como NaOEt en EtOH a 90°C produce la fórmula (I).

10

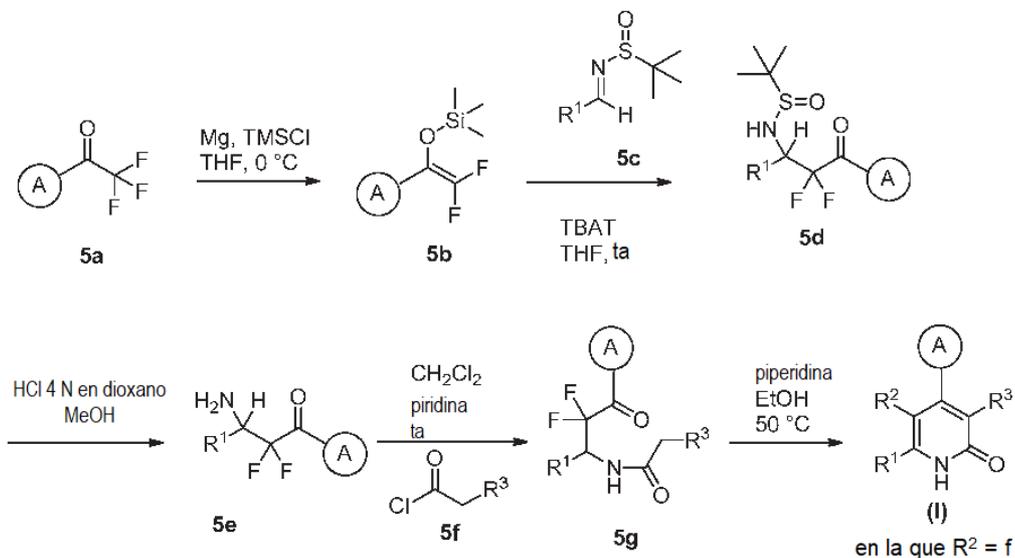


Pueden fabricarse compuestos de fórmula (I), en la que R^2 = halógeno, alquilo y alquenilo, de acuerdo con el esquema 4. La piridona **4a**, que se prepara de acuerdo con el esquema 1, 2 o 3, puede halogenarse usando un agente halogenante, tal como NBS, NCS, NIS o SELECTFLUOR® para proporcionar compuestos de fórmula (I). Cuando R^2 = Br en la fórmula (I), puede hacerse reaccionar con diversos reactivos borónicos/ reactivos estanilados mediante reacción de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki o Stille para generar compuestos de fórmula (I) en la que R^2 = alquilo o alquenilo. Las elecciones de reactivos borónicos/estaniados, catalizadores, ligandos, bases, disolventes y temperaturas están bien documentadas en la bibliografía y pueden seleccionarse apropiadamente por los expertos en la técnica.



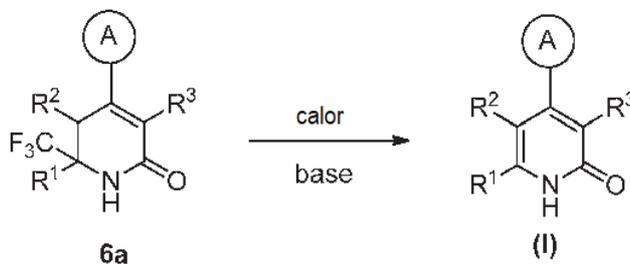
Como alternativa, pueden fabricarse compuestos de fórmula (I), en la que R^2 = F, de acuerdo con el esquema 5. Puede obtenerse difluorosilileno **5b** tratando la trifluorocetona **5a** con Mg y TMSCl en THF a 0 °C. La posterior adición del difluorosilileno **5b** a la imina **5c** en presencia de TBAT en THF a temperatura ambiente proporciona la cetona **5d**. La cetona **5d** se desprotege usando HCl en un disolvente adecuado tal como MeOH para proporcionar la amina cetona **5e**. Pueden emplearse otras condiciones para eliminar el grupo *t*-butilsulfonilo según se determine por los expertos en la técnica. La amina cetona **5e** se acila con el cloruro de acilo **5f** para dar la amida **5g**. La ciclación de la β -cetoamida **5g** en presencia de piperidina en EtOH a 50 °C proporciona compuestos de fórmula (I).

Esquema 5



5 Pueden fabricarse compuestos de fórmula (I), en la que R² = H, de acuerdo con el esquema 6. La eliminación de la dihidropiridona **6a** (el compuesto **6a** puede prepararse de acuerdo con el documento WO 13/082345) en presencia de una base, tal como NaOEt, en el disolvente tal como THF con calentamiento convencional o con microondas a temperatura tal como 180 °C proporciona la fórmula (I). Pueden emplearse otras condiciones para eliminar el grupo trifluorometilo según determinen los expertos en la técnica.

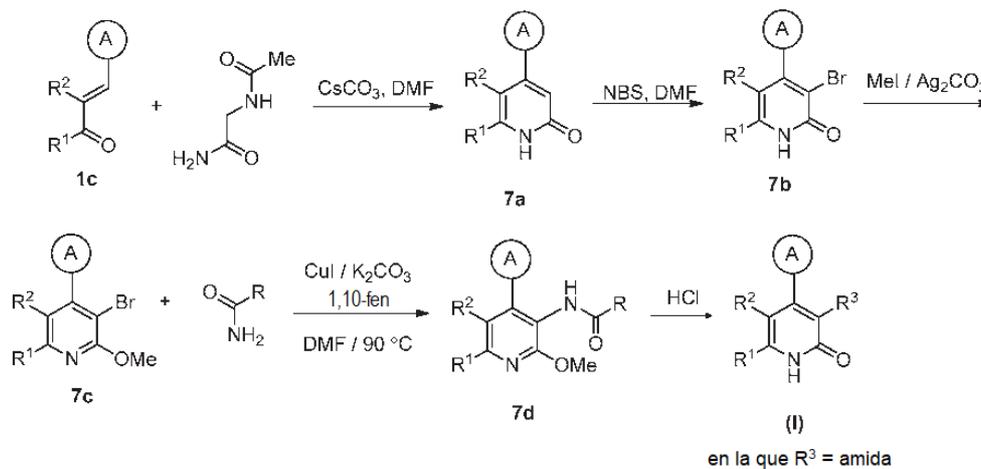
Esquema 6



10 Pueden fabricarse compuestos de fórmula (I), en la que R² = H y R³ = -NHCOR, de acuerdo con el esquema 7. Puede sintetizarse la piridona **7a** haciendo reaccionar la enona **1c** y 2-acetamidoacetamida con una base tal como CS₂CO₃ en DMF. La brominación de la piridona **7a** proporciona la bromopiridona **7b**. Posteriormente, la metilación de la piridona usando MeI genera metoxi piridina **7c**. La aminación catalizada con Cu de la bromopiridina **7c** proporciona la amida **7d**. Las elecciones de catalizadores, ligandos, bases, disolventes y temperaturas están bien documentadas en la bibliografía y pueden seleccionarse apropiadamente por los expertos en la técnica. La posterior desmetilación de la metoxi piridina **7d** proporciona la fórmula (I).

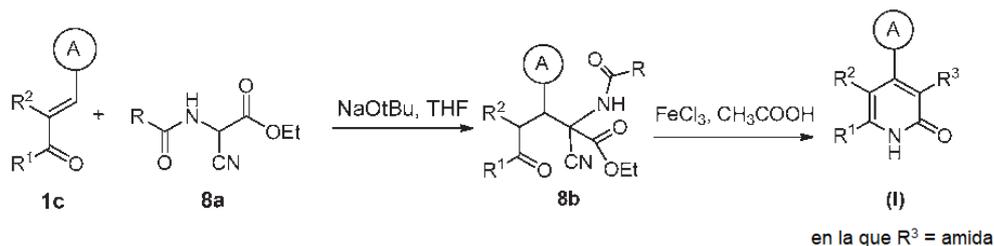
15

Esquema 7



- 5 Como alternativa, pueden fabricarse compuestos de fórmula (I), en la que R² = H y R³ = -NHCOR, de acuerdo con el esquema 8. La 1,4-adición de **8a** a la enona **1c** en presencia de la base tal como NaOtBu proporciona la amida **8b**. La posterior ciclación de **8b** en presencia de FeCl₃ y ácido acético da la fórmula (I).

Esquema 8



- 10 También pueden fabricarse compuestos de fórmula (I) de acuerdo con el esquema 9. Puede obtenerse el compuesto **9f** como se ha descrito en los esquemas anteriores. La cloración de **9f** con NaOCl, seguida de tratamiento con una base tal como DBU, proporciona la fórmula (I) después de eliminar cualquier grupo protector empleado en R¹, R² o R³.

También es deseable y preferente hallar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con los agentes antidiabéticos conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplos y no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluyendo biodisponibilidad oral, semivida y eliminación; (b) propiedades farmacéuticas; (c) necesidades de dosificación; (d) factores que reducen las características de la concentración sanguínea del fármaco de pico a valle; (e) factores que aumentan la concentración de fármaco activo en el receptor; (f) factores que reducen la posibilidad de interacciones clínicas entre fármacos; (g) factores que reducen el potencial de efectos secundarios adversos, incluyendo selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h) índice terapéutico mejorado con menos propensión a la hipoglucemia.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier organismo humano o no humano que podría beneficiarse potencialmente del tratamiento con un inhibidor de MGAT2. Los sujetos de ejemplo habituales incluyen, pero sin limitación, la edad, el sexo, el peso, los antecedentes familiares o los signos de resistencia a la insulina, tales como acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia o síndrome del ovario poliquístico (PCOS).

20 Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir el estado de la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; (b) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología; y/o (c) prevenir la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga.

25 Tal como se usa en el presente documento, "prevenir" o "prevención" abarca el tratamiento preventivo (es decir, profilaxis y/o reducción del riesgo) de una patología subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigidas a la probabilidad de la aparición de un estado clínico de la enfermedad. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basado en factores que se conocen que aumentan el riesgo de padecer un estado clínico de la enfermedad para la población general. Las terapias de "profilaxis" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no ha presentado una patología clínica, mientras que la prevención secundaria se define como prevenir una segunda aparición del mismo estado clínico de enfermedad o similar.

35 Tal como se usa en el presente documento, "reducción del riesgo" abarca terapias que reducen la incidencia del desarrollo de una patología clínica. Como tal, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

40 Se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea eficaz cuando se administra sola o en combinación para inhibir la MGAT2 y/o prevenir o tratar los trastornos enumerados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto preventivo o terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea.

45 A. MÉTODOS DE ENSAYO

Ensayo LCMS de MGAT

Las reacciones de la enzima MGAT se realizaron en placas de polipropileno Corning FALCON® de 96 pocillos, en un volumen total de 60 µl de tampón de fosfato de potasio 50 mM, pH 7,4, con una concentración final de 2-oleoilglicerol 100 µM, oleoil-coenzima A 15 µM y 0,0013 µg / µl de MGAT-2 humana o de ratón o 0,0026 µg / µl de membranas de MGAT-2 recombinantes de rata expresadas en células Sf9. Las placas de ensayo se pasaron a través de un sistema robótico totalmente automático y se agitaron durante 5 segundos cada minuto durante un total de 10 minutos. A continuación, se inactivaron las reacciones con 120 µl de metanol helado que contenía 1 µg / ml de 1,2-diestearoil-rac-glicerol como patrón interno. Las placas se agitaron durante 2 minutos y se centrifugaron para eliminar la precipitación de proteínas. Después del centrifugado, las muestras se transfirieron a placas de PCR compatibles con LC / MS. Para el análisis LC / MS, se usó una bomba ThermoFisher Surveyor, usando una columna Waters SYMMETRY® C8, 50 x 2,1 mm, para la cromatografía de productos enzimáticos. El sistema tampón consiste en 0,1 % de ácido fórmico en agua con una fase móvil que consiste en 0,1 % de ácido fórmico en metanol. El gradiente superficial es 90-100 % de fase móvil en 0,2 minutos, con un tiempo de ejecución total de 2,3 minutos. Los primeros 0,5 minutos de cada inyección se desviaron a un desecho para eliminar la presencia de tampón fosfato en la reacción enzimática. La columna se ejecutó a 0,6 ml / min y a una temperatura de 65 °C. El análisis de espectrometría de masas de las muestras se realizó en un ThermoFisher Quantum Triple Quad utilizando APCI (+) como el modo de ionización. Los datos se adquirieron en el modo monitorización de iones individuales (SIM) analizando Dióleína = m/z 603,6 (PRODUCTO) y 1,2- diestearoil-rac-glicerol (IS) = m/z 607,6. La relación entre dióleína y el patrón interno (relación del área máxima) se utiliza para calcular los valores de CI₅₀.

Los ejemplos representados desvelados más adelante se probaron en los ensayos de MGAT2 in vitro descritos anteriormente y se observó que tenían actividad inhibitora de MGAT2. La Tabla 1 a continuación enumera valores de CI_{50} de MGAT2 humano medidos para los siguientes ejemplos.

5

Tabla 1

N.º de ejemplo	CI_{50} DE h-MGAT LCMS (nM)
1	25
2	30
3	19
4	5
5	21
6	79
7	9
8	50
9	293
10	17
11	461
12	56
13	21
14	100
15	5
16	80
17	298
18	232
19	100
20	5
21	21
22	252
23	24
24	39
25	72
26	82
27	86
28	137
29	144
30	150
31	178
32	193
33	218
34	223
35	288
36	311
37	543
38	1248
39	139
40	390
41	36
42	395
43	2
44	6
45	9
46	27
47	29
48	40
49	44
50	109
51	417
52	3
53	267
54	127
55	27
56	29
57	30

ES 2 666 569 T3

58	575
59	6
60	8
61	139
62	188
63	17
64	5
65	172
66	61
67	2
68	673
69	220
70	97
71	15
72	9
73	148
74	255
75	24
76	87
77	143
78	106
79	198
80	168
81	256
82	1
83	32
84	1
85	7
86	27
87	10
88	56
89	24
90	2
91	17
92	59
93	21
94	355
95	17
96	1
97	153
98	332
99	16
100	14
101	7
102	1
103	26
104	84
105	23
106	2
107	99
108	14
109	130
110	43
111	2
112	17
113	7
114	14
115	38
116	17
117	29
118	19
119	10
120	45

121	11
122	27
123	11
124	129
125	2
126	43
127	8
128	83
129	51
130	4
131	7
132	14
133	2
134	3
135	5
136	5
137	5
138	13
139	4
140	30
141	7
142	4
143	52
144	24
145	10
146	29
147	7
148	0,8
149	52
150	No analizado
151	0,3
152	23
153	49
154	2
155	3
156	143
157	46
158	6
159	38
160	12
161	76
162	1966
163	69
164	55
165	420
166	70
167	39
168	373
169	9
170	17
171	6
172	26
173	57

Los compuestos de la presente invención poseen actividad como inhibidores de MGAT2, y, por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de MGAT2. Mediante la modulación de MGAT2, los compuestos de la presente invención pueden usarse, preferentemente, para modular, potenciar o disminuir la producción/secreción de insulina y/u hormonas intestinales, tales como GLP-1, GIP, CCK, PYY, PP, amilina.

5

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente seres humanos, para el tratamiento de diversas afecciones y trastornos, incluyendo, pero sin limitación, tratamiento, prevención o ralentización de la progresión de la diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones

10

microvasculares asociadas con la diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y las afecciones que lo componen, enfermedades inflamatorias y otras dolencias. Por consiguiente, se cree que los compuestos de la presente invención se pueden usar para prevenir, inhibir o tratar la diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización de heridas, aterosclerosis y su secuelas (síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca), síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, trastornos lipídicos, PCOS y glaucoma.

Síndrome metabólico o "síndrome X" se describe en Ford et al., J. Am. Med. Assoc., 287:356-359 (2002) y Arbeen et al., Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents, 1:1-24 (2001).

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en el presente documento por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las que incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones (incluidas nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones liofilizadas), jarabes y emulsiones; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, incluida la administración a las membranas nasales, tal como por pulverización por inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios. Pueden administrarse solos, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado basándose en la vía de administración elegida y en la práctica farmacéutica convencional.

La frase "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo adicional farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, *es decir*, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con un número de factores bien dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se vaya a formular; el sujeto al cual se vaya a administrar la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica marcada como diana. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas y semi-sólidas. Dichos vehículos pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, *por ejemplo*, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Allen, L.V., Jr. y col., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volúmenes), 22ª edición, Pharmaceutical Press (2012).

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, el estado médico y el peso del destinatario; la naturaleza y el alcance de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado.

A modo de quía general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usan para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 5000 mg al día, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 mg al día y, de la forma más preferente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 250 mg al día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos se administran normalmente en mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados colectivamente en el presente documento como vehículos farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración pretendida, *por ejemplo*, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes, y de forma consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 2000 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estará habitualmente presente en una cantidad de

5

Una cápsula típica para administración oral contiene al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina N.º 1.

10

Se produce una preparación inyectable típica colocando asépticamente al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg) en un vial, liofilizando y sellando asépticamente. Para su uso, los contenidos del vial se mezclan con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

15

La presente invención incluye en su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o en combinación con un vehículo farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, *por ejemplo*, un agente antidiabético u otro material farmacéuticamente activo.

20

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear solos o combinados con otros inhibidores de MGAT2 o uno o más de otros agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados, que incluyen: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipídicos, agentes antidislipídicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antirestenóticos, agentes antipancaéuticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos, supresores del apetito, tratamientos para la insuficiencia cardíaca y tratamientos para la enfermedad arterial periférica.

30

En los casos en los que se desee, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más de otros tipos de agentes antidiabéticos y / o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma de dosificación, en formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 2000 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estará habitualmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95 % en peso basándose en el peso total de la composición.

35

Una cápsula típica para administración oral contiene al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina N.º 1.

40

Se produce una preparación inyectable típica colocando asépticamente al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg) en un vial, liofilizando y sellando asépticamente. Para su uso, los contenidos del vial se mezclan con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

45

La presente invención incluye en su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o en combinación con un vehículo farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, *por ejemplo*, un agente antidiabético u otro material farmacéuticamente activo.

50

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear solos o combinados con otros inhibidores de MGAT2 o uno o más de otros agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados, que incluyen: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipídicos, agentes antidislipídicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antirestenóticos, agentes antipancaéuticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos, supresores del apetito, tratamientos para la insuficiencia cardíaca y tratamientos para la enfermedad arterial periférica.

55

60

En los casos en los que se desee, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más de otros tipos de agentes antidiabéticos y / o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral por separado o mediante inyección. El otro tipo de agente antidiabético que se puede emplear opcionalmente en combinación con el

65

inhibidor de MGAT2 de la presente invención puede ser uno, dos, tres o más agentes antidiabéticos o agentes antihiper glucémicos que pueden administrarse por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral por separado o mediante inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

5 Los agentes antidiabéticos usados en la combinación con el compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, secretagogos de la insulina o sensibilizantes de la insulina, otros inhibidores de MGAT2 u otros agentes antidiabéticos. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP4) (por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, vildagliptina y similares), biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina y similares), sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, glimepirida, glipizida y similares), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol y similares), Agonistas de PPAP γ , tales como tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona y similares), agonistas dobles de PPAR α / γ (por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar, aleglitazar y similares), activadores de la glucoquinasa (como se describe en Fyfe, M.C.T. et al., *Drugs of the Future*, 34(8):641-653 (2009)), moduladores de los receptores de GPR40, moduladores del receptor GPR119 (MBX-2952, PSN821, APD597 y similares), inhibidores de SGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina, remagliflozina y similares), análogos de amilina, tales como pramlintida y / o insulina. Se pueden encontrar revisiones de las terapias actuales y emergentes para el tratamiento de la diabetes en: Mohler, M.L. et al., *Medicinal Research Reviews*, 29(1): 125-195 (2009) y Mizuno, C.S. et al., *Current Medicinal Chemistry*, 15:61-74 (2008).

20 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse opcionalmente en combinación con agentes para tratar complicaciones de la diabetes. Estos agentes incluyen inhibidores de PKC y / o inhibidores de AGE.

25 El Compuesto de la presente divulgación también pueden emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes hipofágicos, tales como dietilpropión, fendimetrazina, fentermina, orlistat, sibutramina, lorcaserina, pramlintida, topiramato, antagonistas de receptores de MCHR1, oxintomodulina, naltrexona, péptido amilina, moduladores de los receptores de NPY Y5, moduladores de los receptores de NPY Y2, moduladores de los receptores de NPY Y4, cetilistat, moduladores del receptor 5HT2c y similares. El compuesto de estructura I también se puede emplear en combinación con un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 R), tal como exenatida, liraglutida, GPR-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37) (como se desvela en la patente de Estados Unidos n.º 5.614.492 de Habener), que pueden administrarse por inyección, por vía intranasal o mediante dispositivos transdérmicos o bucales. Se pueden encontrar revisiones de las terapias actuales y emergentes para el tratamiento de la obesidad en: Melnikova, I. et al., *Nature Reviews Drug Discovery*, 5:369-370 (2006)]; Jones, D., *Nature Reviews: Drug Discovery*, 8:833-834 (2009)]; Obici, S., *Endocrinology*, 150(6):2512-2517 (2009); y Elangbam, C.S., *Vet. Pathol.*, 46(1):10-24 (2009).

35 Los compuestos de la presente invención también pueden emplearse opcionalmente en combinación con uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos, tales como inhibidores de DGAT, fármacos reductores de LDL, tales como estatinas (inhibidores de la HMG CoA reductasa) o inhibidores de la absorción de colesterol, moduladores de PCSK9, fármacos que aumentan los niveles de HDL, tales como inhibidores de CETP.

40 Los anteriores agentes terapéuticos diferentes, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en *Physicians' Desk Reference*, como en las patentes indicadas anteriormente o como se determina de otro modo por un experto en la materia.

45 En particular cuando se proporcionan en forma de dosis unitaria, existe el potencial de una interacción química entre los principios activos combinados. Por este motivo, cuando se combinan el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico en una sola dosis unitaria, se formulan de tal forma que aunque se combinen los principios activos en una sola dosis unitaria, se minimiza el contacto físico entre los principios activos (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede recubrirse entéricamente. Al recubrir entéricamente uno de los principios activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de tal forma que uno de estos componentes no se libere en el estómago, sino que se libera en el intestino. También puede recubrirse uno de los principios activos con un material que efectúe una liberación sostenida por todo el tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede además recubrirse entéricamente de tal forma que la liberación de este componente se produce únicamente en el intestino. Otra estrategia más podría implicar formular un producto combinado en el que el primer componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados, tal como se conoce en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento polimérico tiene como función formar una barrera adicional frente a la interacción con el otro componente.

65 Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya se administren en una sola forma de dosificación o se administren en formas separadas pero a la vez por la misma vía, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez provistos de la presente divulgación.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en puntos de tiempo diferentes. De este modo, cada componente puede administrarse separadamente pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo como un patrón de calidad o control, en ensayos o pruebas que implican la enzima MGAT2. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica MGAT2 o actividad antidiabética. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en una prueba para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que la prueba se estaba realizando apropiadamente y proporciona una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevas pruebas o protocolos, podrían usarse compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en ensayos diagnósticos que implican MGAT2.

En el presente documento también se desvela un artículo de fabricación. Tal como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación se entiende que incluye, pero no están limitados a, kits y envases. El artículo de fabricación comprende: (a) una primera administración). Preferentemente, el prospecto recita específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástica, cartón, folio, papel o plástico con la parte de atrás adhesiva, etc.) en el cual se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, impreso o aplicado).

Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se dan para ilustración de la invención y no se destinan a ser limitantes de la misma.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen como ilustrativos, como un alcance parcial y realizaciones particulares de la invención y no pretenden limitar el ámbito de la invención. Las abreviaturas y símbolos químicos tienen sus significados habituales a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, los compuestos descritos en el presente documento han sido preparados, aislados y caracterizados usando los esquemas y otros métodos divulgados en el presente documento o pueden prepararse usando los mismos.

Métodos de HPLC/EM, HPLC preparativa/analítica y de separación quiral empleados en la caracterización o purificación de los ejemplos

Se realizó la HPLC/EM analítica (a menos que se indique lo contrario) en cromatógrafos de líquidos Shimadzu SCL-10A y espectrómetros de masa Waters MICROMASS® ZQ (gas de desolvatación: nitrógeno; Temp. de desolvatación 250 °C; Temp. de la fuente de iones: 120 °C; condiciones de electropulverización positiva) usando los siguientes métodos:

gradiente lineal del 0 % al 100 % de disolvente B durante 2 min, con una parada de 1 minuto al 100 % de B o gradiente lineal del 0 % al 100 % de disolvente B durante 4 min, con parada de 1 minuto al 100 % B; detección de UV a 220 nm; Columna: PHENOMENEX® Luna C18 (2) 30 mm x 4,6 mm; partícula de 5 μ (calentado a temp. 40 °C); Caudal: 1,0 ml/min (gradiente de 2 min) o 0,8 ml/min (gradiente de 4 min); Disolvente A: 10 % de ACN, 90 % de agua, 0,1 % de TFA; o 10 % de MeOH, 90 % de agua, 0,1 % de TFA; y Disolvente B: 90 % de ACN, 10 % de agua, 0,1 % de TFA; o 90 % de MeOH, 10 % de agua, 0,1 % de TFA.

Se realizó la HPLC preparativa (a menos que se indique lo contrario) en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu SCL-10A con un gradiente lineal de 20-100 % de disolvente B durante de 10 a 30 min, con una retención de 2 a 5 min de disolvente B al 100 % según se determine por los expertos en la técnica;

detección de UV a 220 nm; Columna: PHENOMENEX® Luna Axia 5μ C18 30 x 100 mm; Caudal: 20 ml/min;

Disolvente A: 10 % de ACN, 90 % de agua, 0,1 % de TFA; o 10 % de MeOH, 90 % de agua, 0,1 % de TFA; y Disolvente B: 90 % de ACN, 10 % de agua, 0,1 % de TFA; o 90 % de MeOH, 10 % de agua, 0,1 % de TFA.

RMN empleada en la caracterización de los ejemplos

Se obtuvieron los espectros de RMN ^1H (a menos que se indique lo contrario) con espectrómetros de transformación de JEOL® o Bruker FOURIER® que funcionan a 400 MHz o 500 MHz. Se realizaron experimentos con $1H\text{-}n\text{Oe}$ en algunos casos para la elucidación de la regioquímica con un espectrómetro de transformación de Bruker FOURIER® de 400 MHz.

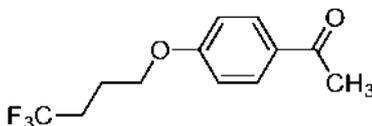
Los datos espectrales se presentan como cambios químicos (multiplicidad, número de hidrógenos, constantes de acoplamiento en Hz) y se presentan en ppm (δ unidades) en referencia tanto a un patrón interno (tetrametil silano = 0 ppm) para espectros RMN ^1H o en referencia al pico residual solvente (2,49 ppm para $\text{CD}_3\text{SOCD}_2\text{H}$, 3,30 ppm para CD_2HOD , 1,94 para CHD_2CN , 7,26 ppm para CHCl_3 , 5,32 ppm para CDHCl_2).

Se emplearon instrumentos de microondas en las reacciones de calentamiento.

- 15 Iniciador BIOTAGE® 2.5, energía máxima 400 W, intervalo del volumen de reacción 0,2 - 10 ml. Las reacciones se llevan a cabo en recipientes de presión cerrados herméticamente especialmente fabricados para este instrumental.

Intermedio 1

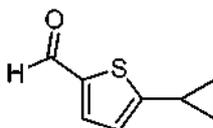
- 20 1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)etanona



- 25 Intermedio 1. 1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)etanona: A una solución de 1-(4-hidroxifenil)etanona (3,6 g, 26,4 mmol) y 4,4,4-trifluorobutan-1-ol (3,73 g, 29,1 mmol) en CH_2Cl_2 (66,1 ml) enfriada a 0 °C se le añadió trifetilfosfina (7,63 g, 29,1 mmol). La reacción se agitó durante 30 min, después se añadió DIAD (5,66 ml, 29,1 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min más, después se calentó a ta y se agitó durante una noche. La reacción se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (3,55 g, 52 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 - 7,82 (m, 2H), 7,02 - 6,83 (m, 2H), 4,09 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,65 - 2,50 (m, 3H), 2,42 - 2,23 (m, 2H), 2,17 - 1,96 (m, 2H).

Intermedio 2

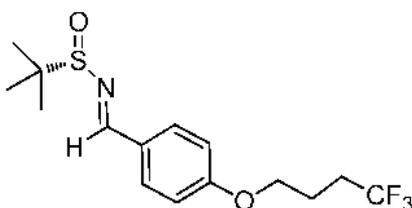
- 35 5-ciclopropiltiofen-2-carbaldehído



- 40 Intermedio 2. 5-ciclopropiltiofen-2-carbaldehído: Se cargó un recipiente de reacción cerrado herméticamente con acetato de paladio (II) (9,19 mg, 0,041 mmol), butidil-1-adamantilfosfina (0,022 g, 0,061 mmol), trifluoroborato de ciclopropilo potásico (0,306 g, 2,067 mmol) y Cs_2CO_3 (2,000 g, 6,14 mmol). Se purgó el recipiente y se volvió a llenar con Ar. Se añadió una solución de 5-clorotiofen-2-carbaldehído (0,3 g, 2,046 mmol) en una mezcla de tolueno (desgasificado) (8,0 ml) y agua (desgasificada) (0,800 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 100 °C. Se calentó la mezcla de reacción a esta temperatura durante una noche. Se enfrió la mezcla de reacción a ta, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Se lavaron con salmuera las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto por cromatografía para producir el intermedio 2 (156 mg, 50 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,77 (s, 1H), 7,57 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 3,9, 0,6 Hz, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,36 - 1,23 (m, 2H), 0,91 - 0,79 (m, 2H).

Intermedio 3

- 50 (S,E)-2-metil-N-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)benciliden)propan-2-sulfina

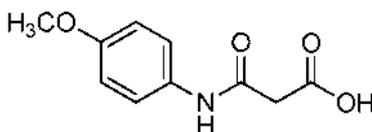


Intermedio 3A. 4-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzaldehído: A una solución de 4-hidroxibenzaldehído (20 g, 164 mmol) y 4,4,4-trifluorobutan-1-ol (25 g, 195 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (500 ml) a 0 °C en atmósfera de Ar se le añadió una solución de PPh₃ (51,5 g, 196 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) durante 15 min y después se añadió gota a gota DIAD (36,4 g, 180 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (150 ml). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 0,5 h. Se calentó la reacción a ta y se agitó durante 3 h más. Se eliminó al vacío el disolvente y se trituroó el residuo con CH₂Cl₂ tres veces para eliminar los sólidos insolubles. Se concentraron las porciones combinadas de CH₂Cl₂ y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 3A (27 g, 71 %) en forma de un aceite de color pardo claro. LCMS Anal. Calc. para C₁₁H₁₁F₃O₂ 232,20, encontrado [M+H] 233,0.

Intermedio 3: A una solución del intermedio 3A (510 mg, 2,196 mmol) y (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (532 mg, 4,39 mmol) en THF (8 ml) se le añadió tetraetoxititanio (1,842 ml, 8,79 mmol) a ta y se agitó la mezcla resultante a ta durante 3 h. Después de 3 h de reacción, se evaporó el disolvente para proporcionar un aceite de color amarillo claro que se disolvió en EtOAc (50 ml) y después se añadió solución de ácido cítrico 1 M (10 ml). Se agitó durante 5 min la mezcla resultante y se filtró a través de un lecho de CELITE®. Se aclaró el precipitado de color blanco con EtOAc. Se lavó con salmuera la solución combinada de EtOAc, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo claro. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo el intermedio 3 (640 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. EM(IEN) *m/z*: 336,0 (M+H)⁺.

Intermedio 4

Ácido 3-(4-metoxifenilamino)-3-oxopropanoico

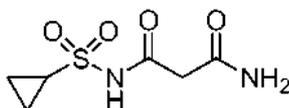


Intermedio 4A. 3-(4-metoxifenilamino)-3-oxopropanoato de bencilo: A una solución de malonato de monobencilo (12,2 g, 63,1 mmol) y DMF (90 µl) en CH₂Cl₂ anhidro (100 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de oxalilo 2 M (35 ml, 70 mmol) en CH₂Cl₂. Se agitó la reacción a 0 °C durante 30 min, después a ta durante 2,5 h. Se eliminó el disolvente al vacío para proporcionar cloruro de ácido recién preparado. Este se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (50 ml) y se añadió gota a gota a una solución de 4-metoxianilina (7,76 g, 63 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (50 ml) a 0 °C seguido de la adición de piridina (5,35 ml, 66,2 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h, después a ta durante una noche. La reacción se lavó con agua y NaCl sat. ac., se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se trituroó con EtOAc/CH₂Cl₂ para producir el primer lote del intermedio 6A en forma de un sólido de color pardo claro (6,95 g). Se evaporó el sobrenadante y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc en hexanos) para proporcionar un segundo lote del intermedio 6A en forma de un sólido de color pardo claro (7,4 g). El rendimiento combinado fue de 14,4 g (76 %). LCMS Anal. Calc. para C₁₇H₁₈N₂O₃ 298,34, encontrado [M+H] 300,2.

Intermedio 4: A una solución del intermedio 4A (14,4 g, 4,8 mmol) en 10:1 de EtOAc/MeOH (220 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (250 mg). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en atmósfera de hidrógeno (275,79 kPa) (40 psi) durante 2 h. Se añadió más Pd al 10 %/C (250 mg) y se agitó la reacción a 344,73 kPa (50 psi) de hidrógeno durante 1 h más. Se añadió más Pd al 10 %/C (500 mg) y se agitó la reacción a 344,73 kPa (50 psi) de hidrógeno durante 1 h más. La reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró al vacío para producir el intermedio 4 (11,1 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LCMS Anal. Calc para C₁₀H₁₁NO₄ 209,20, encontrado [M+H] 210,1.

Intermedio 5

*N*¹-(ciclopropilsulfonyl)malonamida



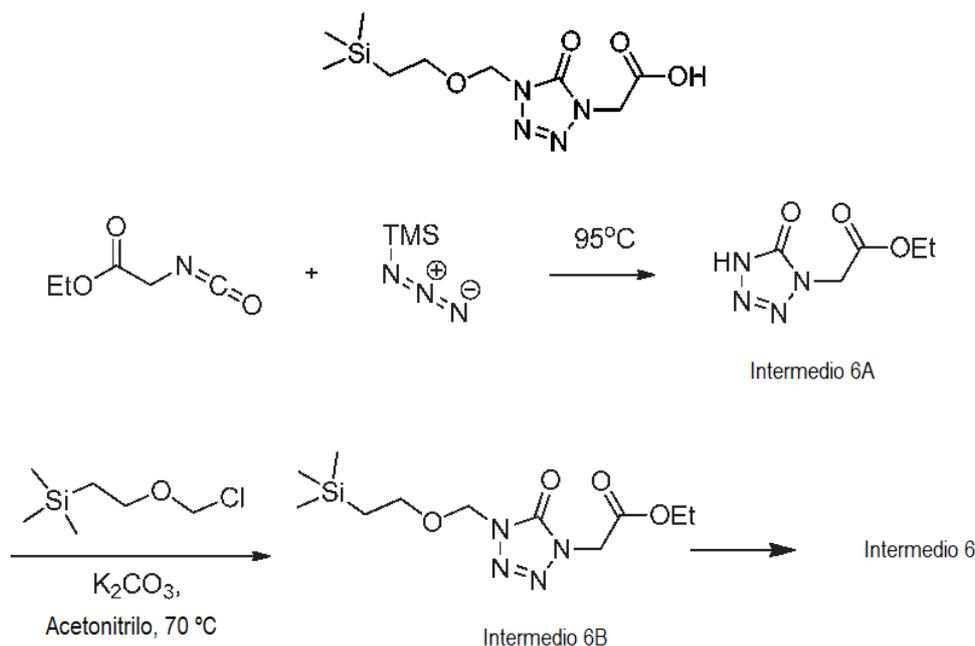
Intermedio 5A. 3-(ciclopropanosulfonamido)-3-oxopropanoato de bencilo: Se preparó el intermedio 5A por el procedimiento similar conforme al intermedio 4A. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 - 7,31 (m, 5H), 5,22 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,07 - 2,81 (m, 1H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 1,15 - 1,02 (m, 2H).

5 Intermedio 5: Se irradió una mezcla del intermedio 5A (900 mg, 3,03 mmol) en amoniaco (15 ml, 7 N en MeOH) a 110 °C durante 45 min en un reactor de microondas. El disolvente se evaporó para dar un residuo oleoso. El producto se usó después en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM(IEN) *m/z*: 207,1 (M+H)⁺.

Intermedio 6

10

Ácido 2-(5-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acético



15

Intermedio 6A. 2-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acetato de etilo: Se cargaron azidotrimetilsilano (7,06 ml, 53,4 mmol) y 2-isocianatoacetato de etilo (2,65 ml, 23,24 mmol) en un tubo cerrado herméticamente que estaba equipado con un agitador magnético y se agitó la mezcla de reacción a 95 °C durante una noche. Se cargó la mezcla de reacción sobre una columna ISCO de 120 g y se purificó por cromatografía ultrarrápida (DCM al 0-20 %/MeOH) para producir el intermedio 6A (3,84 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanco.

20

Intermedio 6B. 2-(5-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acetato de etilo: Se disolvió el intermedio 6A (2,63 g, 15,28 mmol) en acetonitrilo (75 ml) en un matraz piriforme de 1 boca de 200 ml que estaba equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y una entrada de Ar. Se añadieron K₂CO₃ (4,22 g, 30,6 mmol) y SEM-Cl (3,52 ml, 19,86 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó la torta de filtro con EtOAc. Se concentró el filtrado al vacío y se disolvió el residuo en una cantidad mínima de DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %:hexanos) para dar el intermedio 6B (3,61 g, 78 %) en forma de un aceite.

25

30

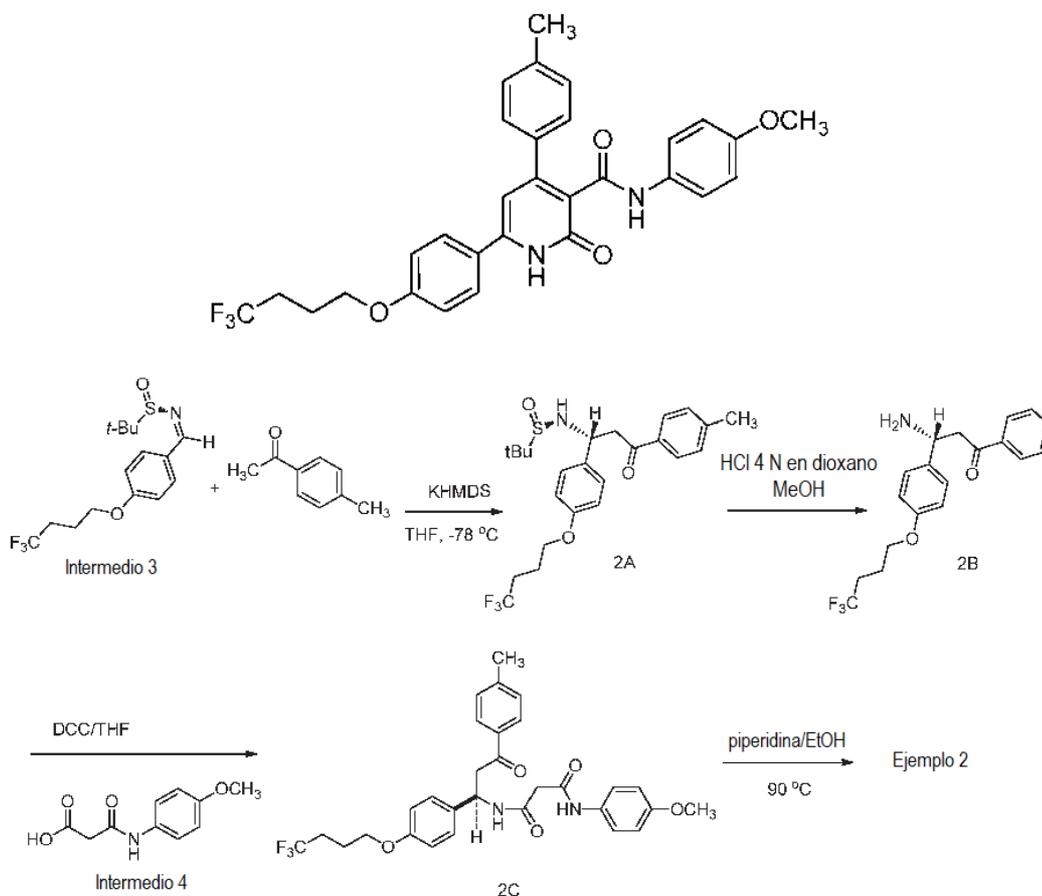
Intermedio 6. Ácido 2-(5-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)acético: A una solución del intermedio 6B (1 g, 3,31 mmol) en THF (2 ml) se le añadió NaOH 1 N (9,92 ml, 9,92 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 1 h. Se acidificó la mezcla con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el intermedio 6 (844 mg, 93 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,34 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,70 (dd, *J* = 7,70, 8,58 Hz, 2H), 0,92-1,01 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

35

Ejemplo 1

(*S*)-4-(5-ciclopropiltiofen-2-il)-3-1*H*-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1*H*)-ona

40



5 2A. (*R*)-2-metil-*N*-((*S*)-3-oxo-3-(*p*-tolil)-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)propil)propan-2-sulfamida: A una solución de 1-(*p*-tolil)etanona (126 mg, 0,939 mmol) en THF (2 ml) a -78 °C se le añadió KHMDS 1 M en THF (0,939 ml, 0,939 mmol). La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 20 min y se añadió el intermedio 3 (105 mg, 0,313 mmol) en THF (1 ml). La agitación continuó a -78 °C durante 40 min más. Se inactivó la mezcla de reacción con NH₄Cl sat. ac. (500 µl) y se diluyó con EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para producir el producto en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida produjo 2A (127 mg, 86 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,92 (dt, *J* = 8,2, 4,0 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,54 (dd, *J* = 17,2, 4,3 Hz, 1H), 3,41 (dd, *J* = 17,1, 8,3 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,38 - 2,26 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,23 (s, 9H).

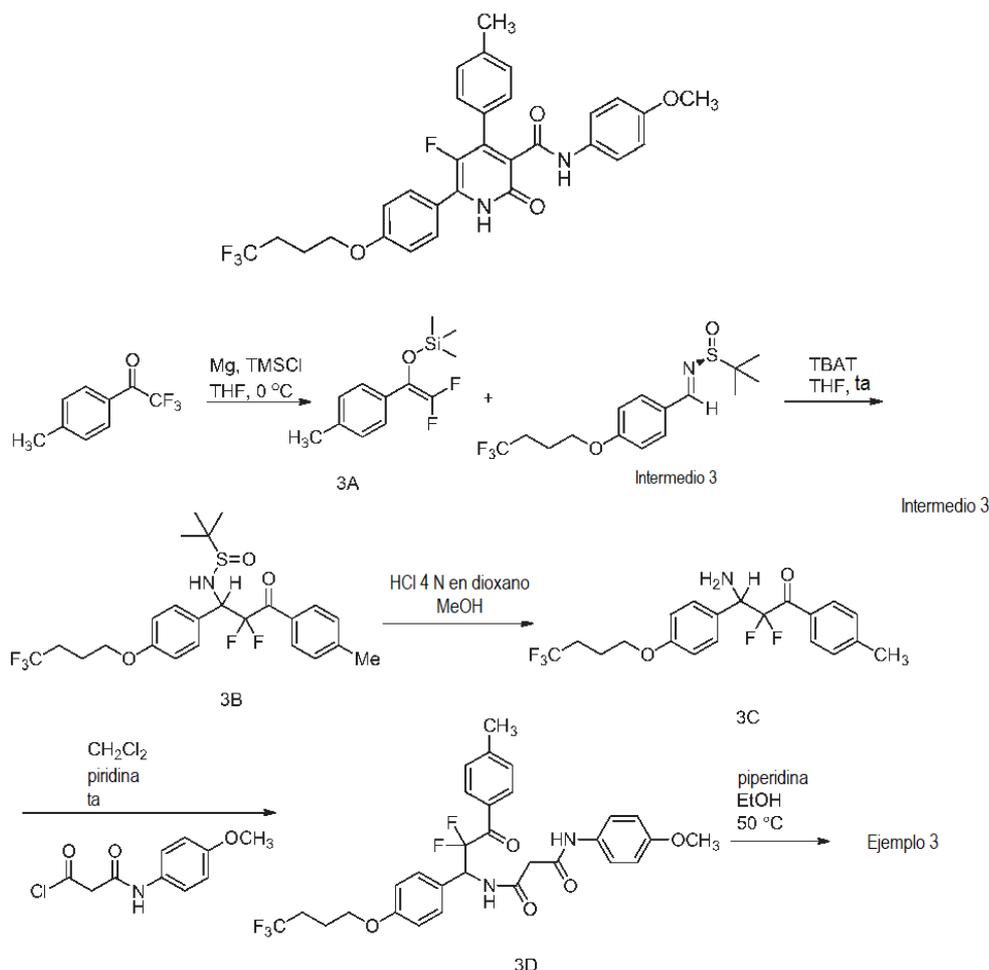
15 2B. (*R*)-3-amino-1-fenil-3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)propan-1-ona: A una solución de 2A (127 mg, 0,270 mmol) en MeOH (5 ml) a ta se le añadió una solución de HCl 4 N/dioxano (0,676 ml, 2,70 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se evaporó la mezcla a sequedad para producir 2B en forma de un sólido de color blanco 2B que se usó tal cual en la siguiente etapa. EM(IEN) *m/z*: 366,0 (M+H)⁺.

20 2C. (*R*)-*N*1-(4-metoxifenil)-*N*3-(3-oxo-3-(*p*-tolil)-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)propil)malonamida: A una suspensión de 2B (49 mg, 0,134 mmol) y el intermedio 4 en THF (8 ml) se le añadió DCC (83 mg, 0,402 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante una noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc (30 ml), se filtró, se transfirió a un embudo de decantación, se lavó con NaHCO₃ sat. ac. (25 ml) y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para producir el producto en bruto que se usó tal cual en la siguiente etapa. EM(IEN) *m/z*: 557,2 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 2: Se agitaron una mezcla de 2C (75 mg, 0,134 mmol), piperidina (50 µl, 0,505 mmol) y EtOH (2 ml) en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante una noche. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para producir el ejemplo 2 (0,5 mg, 0,6 %). EM(IEN) *m/z*: 537,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,14 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,47 (dd, *J* = 10,7, 8,3 Hz, 4H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,13 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,49 - 2,39 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,98 (dc, *J* = 13,1, 6,7 Hz, 2H).

Ejemplo 3

35 5-fluoro-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxo-4-(*p*-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



5 3A. ((2,2-difluoro-1-(p-tolil)vinil)oxi)trimetilsilano: Se suspendieron limaduras de Mg (0,775 g, 31,9 mmol) en THF (80 ml) y se añadió trimetilclorosilano (8,15 ml, 63,8 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió 2,2,2-trifluoro-1-(p-tolil)etanona (3 g, 15,95 mmol) gota a gota y se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h. Durante la reacción el metal de Mg se puso muy brillante. La reacción se decantó y se secó al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en hexanos y se eliminó el material insoluble por filtración. Se eliminaron los hexanos al vacío para proporcionar el producto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 0,19 (d, J = 0,8 Hz, 9H); RMN ¹⁹F (471 MHz, CDCl₃) δ -100,7 (d, J = 68,7 Hz), -112,3 (d, J = 70,1 Hz).

15 3B. N-(2,2-difluoro-3-oxo-3-(p-tolil)-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)propil)-2-metilpropan-2-sulfonamida: A una solución de 3A (100 mg, 0,298 mmol) y ((2,2-difluoro-1-(p-tolil)vinil)oxi)trimetilsilano (217 mg, 0,894 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió TBAT (241 mg, 0,447 mmol) en THF (2,5 ml). Se agitó la reacción a ta. Se interrumpió la reacción con salmuera y se diluyó con EtOAc. Se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. Se purificó el producto por cromatografía para dar 3B. EM(IEN) m/z: 506,2 (M+H)⁺.

20 3C. 3-amino-2,2-difluoro-1-(p-tolil)-3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)propan-1-ona: Se agitó a ta una solución de 3B (6,8 mg, 0,013 mmol) y HCl 4 M (0,034 ml, 0,135 mmol) en dioxano y MeOH (0,5 ml). Se completó la reacción en 1 h. Se evaporó el disolvente y se usó el producto en bruto sin purificación. EM(IEN) m/z: 402,1 (M+H)⁺.

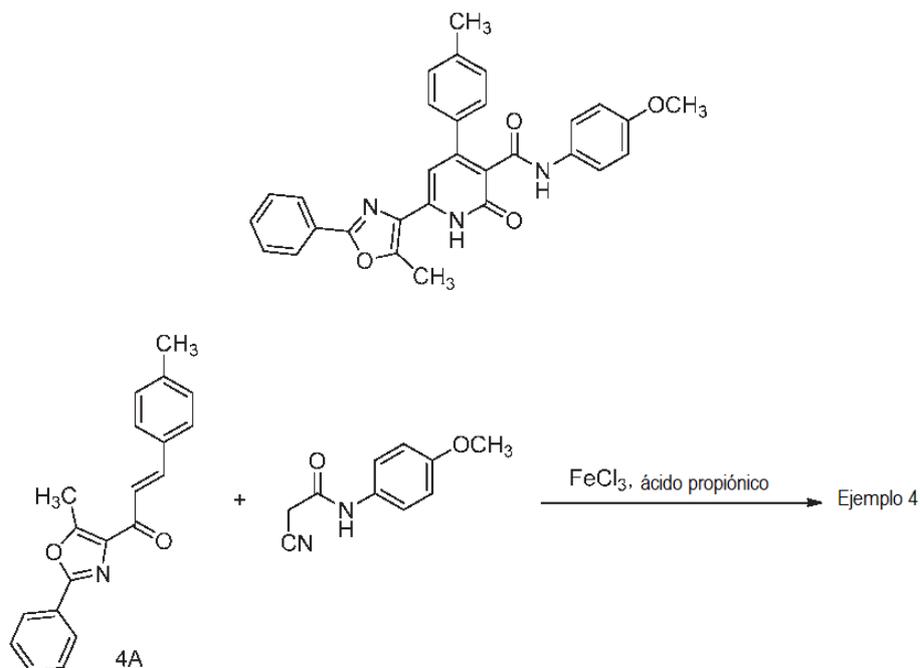
25 3D. N¹-(2,2-difluoro-3-oxo-3-(p-tolil)-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)propil)-N³-(4-metoxifenil)malonamida: Formación del cloruro de ácido: Se disolvió el intermedio 4 (20 mg, 0,096 mmol) en CH₂Cl₂ (0,4 ml). Se añadió cloruro de oxalilo (13 mg, 0,105 mmol, 9 µl) seguido de una gota de DMF anhidro. La reacción se agitó a ta durante 30 min, después se transfirieron 0,2 ml a un matraz que contenía 3C (5,4 mg, 0,013 mmol), piridina (5,44 µl, 0,067 mmol) en CH₂Cl₂ (0,1 ml). Se agitó la reacción a ta. Después de 1,5 h, se completó la reacción. Se evaporó el disolvente y se usó el producto en bruto sin purificación. EM(IEN) m/z: 593,2 (M+H)⁺.

30 Ejemplo 3: se agitaron 3D (7,97 mg, 0,013 mmol) y piperidina (0,030 ml, 0,303 mmol) en EtOH (1,1 ml) a 50 °C durante 4 días. Se purificó la mezcla de reacción por HPLC preparativa para proporcionar el ejemplo 3 (1,3 mg, 17

%). RMN ¹H (500 MHz, 1:1 CDCl₃: CD₃OD) δ 8,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,13 (d, *J* = 9,1 Hz, 4H), 8,01 - 7,93 (m, 2H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 4,90 - 4,83 (m, 2H), 4,57 (s, 3H), 3,24 - 3,11 (m, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,84 - 2,71 (m, 2H). EM(IEN) *m/z*: 555,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 4

N-(4-metoxifenil)-6-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)-2-oxo-4-(*p*-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



10

4A. (*E*)-1-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)-3-(*p*-tolil)prop-2-en-1-ona: se preparó 4A según el procedimiento de 1A. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08-8,13 (m, 2H), 7,88 (d, *J* = 2,42 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,14 Hz, 2H), 7,48-7,51 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 7,92 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

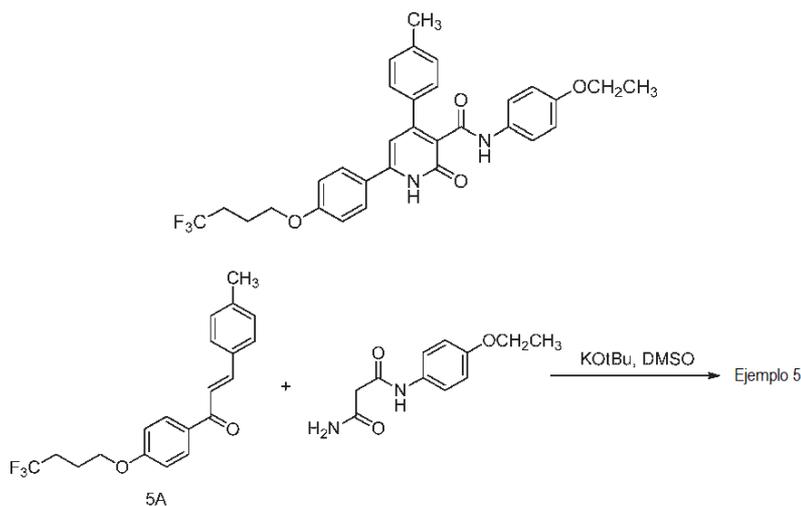
15

Ejemplo 4: Se calentó la mezcla de 4A (30 mg, 0,099 mmol), 2-ciano-*N*-(4-metoxifenil)acetamida (18,81 mg, 0,099 mmol) y cloruro férrico (48,1 mg, 0,297 mmol) en ácido propiónico (0,5 ml) a 140 °C durante 2 h. Se purificó la mezcla en bruto por HPLC preparativa para proporcionar el ejemplo 4 (19 mg, 37 %). EM(IEN) *m/z*: 492,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,21 (s, 1H), 8,00-8,05 (m, 2H), 7,52-7,59 (m, 3H), 7,46 (t, *J* = 8,12 Hz, 4H), 7,23 (d, *J* = 7,98 Hz, 2H), 6,85 (d, *J* = 9,08 Hz, 2H), 6,52 (s. a., 1H), 3,71 (s, 3H), 2,78 (s. a., 3H), 2,31 (s, 3H).

20

Ejemplo 5

N-(4-etoxifenil)-2-oxo-4-(*p*-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



5A. (E)-3-(*p*-tolil)-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)prop-2-en-1-ona: se preparó 5A según el ejemplo 1A. EM(IEN) m/z : 349,3 (M+H)⁺.

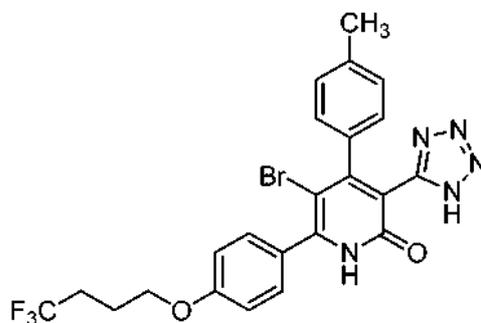
5

Ejemplo 5: A una solución de 5A (500 mg, 1,435 mmol) en DMSO (8 ml) a ta se le añadió *tert*-butóxido de potasio (644 mg, 5,74 mmol). Se agitó la reacción a ta al aire libre durante 4 h. Se diluyó la reacción con agua y se acidificó con HCl 1 N. Se recogió el sólido por filtración y se secó para producir el ejemplo 5 (480 mg, 61 %). EM(IEN) m/z : 551,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 8,58 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,36 Hz, 2H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,23 (s, 2H), 6,89 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 9,02 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 3,99 (c, J = 6,97 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 7,15 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,22-2,35 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 2H), 1,39 (t, J = 6,93 Hz, 3H).

10

Ejemplo 6

15 5-bromo-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-4-(*p*-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)piridin-2(1*H*)-ona



20 6A. 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-4-(*p*-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)piridin-2(1*H*)-ona: Se preparó el intermedio 6A de acuerdo con el ejemplo 1. EM (IEN) m/z : 456,4 (M+H)⁺.

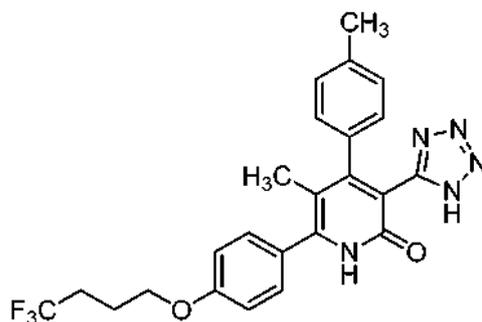
Ejemplo 6: A una solución de 6A (23 mg, 0,051 mmol) en DMF (1 ml) a ta se le añadió NBS (8,99 mg, 0,051 mmol) en porciones. Se agitó la reacción a ta durante 30 min y se purificó por HPTC preparativa para producir el ejemplo 6 (19,2 mg, 70 %). EM(IEN) m/z : 536,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,61 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,10-7,21 (m, 4H), 7,05 (d, J = 7,92 Hz, 2H), 4,18 (t, J = 6,05 Hz, 2H), 2,38-2,50 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,05-2,15 (m, 2H).

25

Ejemplo 7

30 5-metil-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-4-(*p*-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)piridin-2(1*H*)-ona

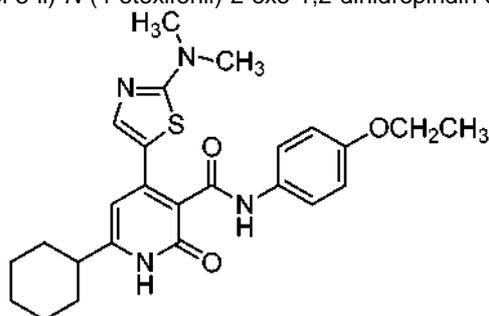
30



5 Ejemplo 7: A un recipiente de microondas se le añadieron el ejemplo 6 (19 mg, 0,036 mmol), acetato de paladio (II) (0,399 mg, 1,778 μ mol), tri-*o*-tolilfosfina (1,136 mg, 3,73 μ mol) y DMF (1 ml). Se purgó la mezcla con Ar y se añadió tetrametilestaño (0,049 ml, 0,356 mmol). Se purgó de nuevo la mezcla con Ar y después se selló. Después, se agitó la reacción a 110 °C en microondas durante 25 min. Se añadieron acetato de paladio (II) (0,399 mg, 1,778 μ mol) y tri-*o*-tolilfosfina (1,136 mg, 3,73 μ mol) y se purgó con Ar. Se añadió tetrametilestaño (0,049 ml, 0,356 mmol) y se purgó la reacción con Ar y se selló. Se calentó la reacción a 150 °C en condiciones de microondas durante 20 min. Se diluyó la mezcla con 1 ml de MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el ejemplo 7
10 (4,8 mg, 27 %). EM(IEN) m/z : 470,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,45 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,55 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 4,09 (t, J = 5,80 Hz, 2H), 2,33-2,46 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,87-2,01 (m, 2H), 1,64 (s, 3H).

15 Ejemplo 8

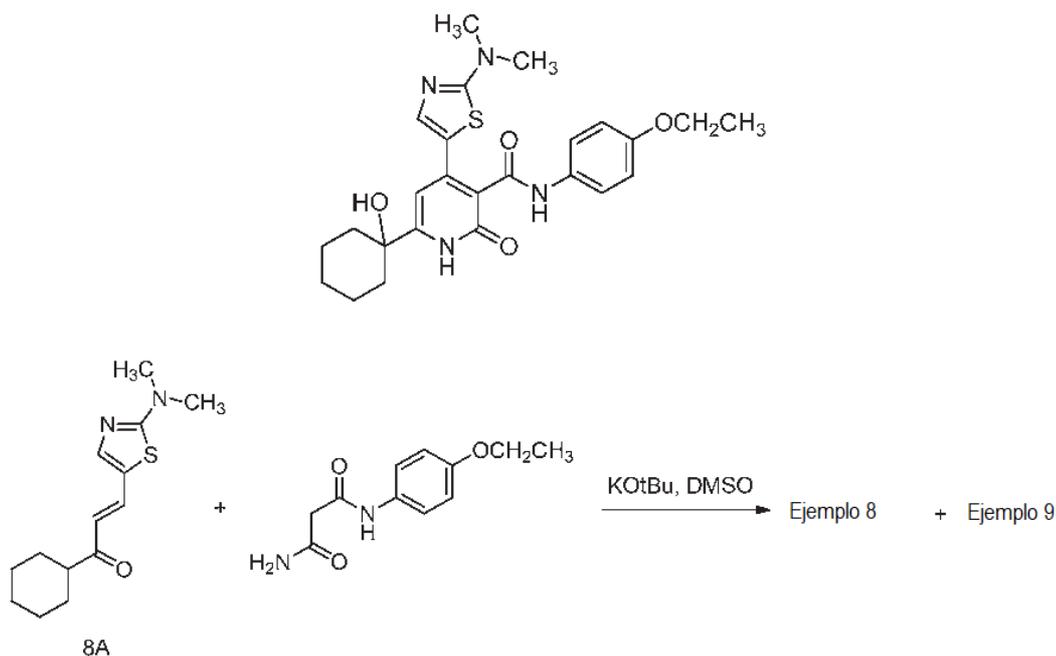
6-ciclohexil-4-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-*N*-(4-etoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



20 y

Ejemplo 9

4-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-*N*-(4-etoxifenil)-6-(1-hidroxiciclohexil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

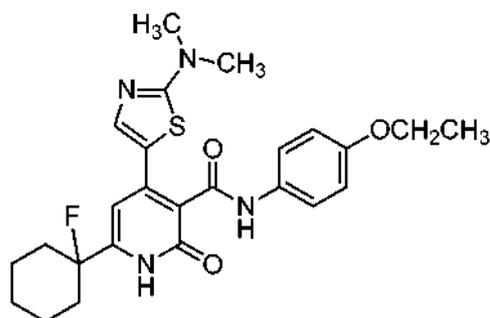


8A. (*E*)-1-ciclohexil-3-(2-(dimetilamino)thiazol-5-il)prop-2-en-1-ona: se preparó 8A de acuerdo con el ejemplo 1A. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,62 (d, $J = 15,19$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,17 (d, $J = 15,19$ Hz, 1H), 3,18 (s, 6H), 2,50-2,60 (m, 1H), 1,78-1,92 (m, 4H), 1,70 (d, $J = 10,78$ Hz, 1H), 1,18-1,48 (m, 5H).

Ejemplo 8 y Ejemplo 9: A una solución de 8A (30 mg, 0,113 mmol) y N^1 -(4-etoxifenil)malonamida (25,2 mg, 0,113 mmol) en DMSO (1 ml) a ta se le añadió *tert*-butóxido de potasio (50,9 mg, 0,454 mmol). Se agitó la reacción a ta durante 3 h. La reacción se neutralizó con HCl 1 N, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el ejemplo 8 (2,7 mg, 5 %) y el ejemplo 9 (9,1 mg, 16 %). Ejemplo 8: EM(IEN) m/z : 467,2 (M+H) $^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,85$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 8,85$ Hz, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,98 (c, $J = 6,71$ Hz, 2H), 3,00 (s, 4H), 1,79 (s. a., 3H), 1,67 (d, $J = 11,29$ Hz, 1H), 1,44-1,57 (m, 3H), 1,16-1,38 (m, 7H). Ejemplo 9: EM(IEN) m/z : 483,2 (M+H) $^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 8,85$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,85$ Hz, 2H), 6,44 (s. a., 1H), 3,98 (c, $J = 6,82$ Hz, 2H), 3,01 (s, 6H), 1,82-1,93 (m, 2H), 1,40-1,73 (m, 8H), 1,31 (t, $J = 6,87$ Hz, 3H).

Ejemplo 10

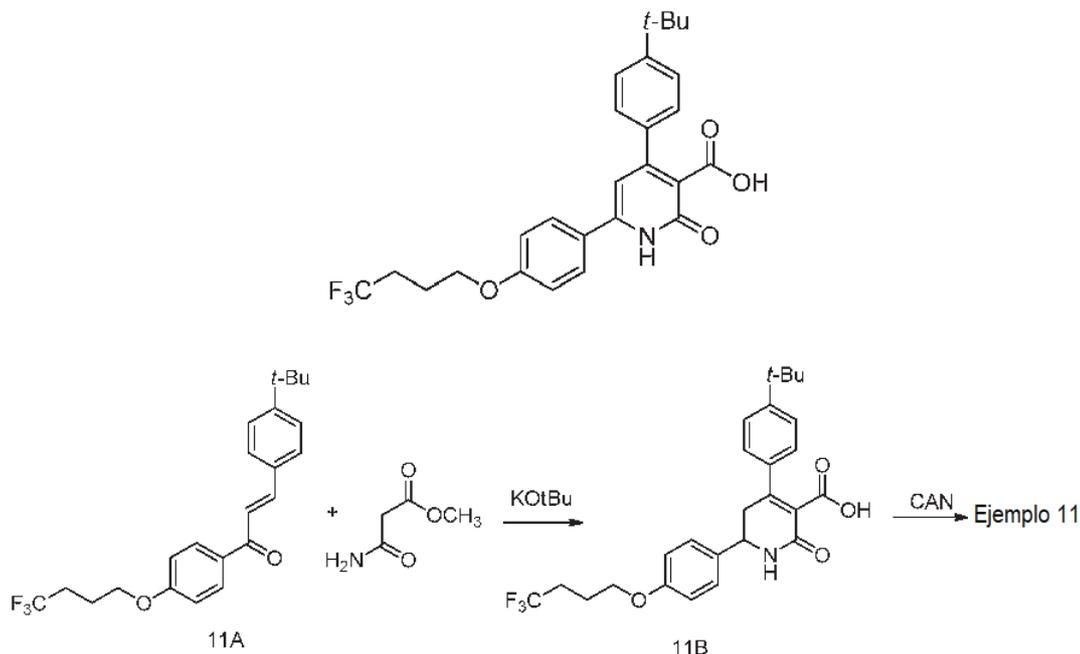
4-(2-(dimetilamino)thiazol-5-il)-*N*-(4-etoxifenil)-6-(1-fluorociclohexil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



Ejemplo 10: A una solución del ejemplo 9 (6,94 mg, 0,014 mmol) en DCM seco (2 ml) en Ar a 0 °C se le añadió DAST (2,85 μl , 0,022 mmol) gota a gota. Se agitó la reacción a 0 °C durante 1 h. La LCMS indicó la finalización de la reacción. La reacción se concentró. El residuo se disolvió en DMF/MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el ejemplo 10 (3 mg, 42 %). EM(IEN) m/z : 485,2 (M+H) $^+$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,55$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 8,55$ Hz, 2H), 6,45 (s. a., 1H), 3,97 (c, $J = 6,82$ Hz, 2H), 2,99 (s, 6H), 1,81-2,08 (m, 4H), 1,47-1,71 (m, 5H), 1,29 (t, $J = 6,87$ Hz, 3H), 1,25-1,38 (m, 1H).

30 Ejemplo 11

Ácido 4-(4-(*tert*-butil)fenil)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxílico



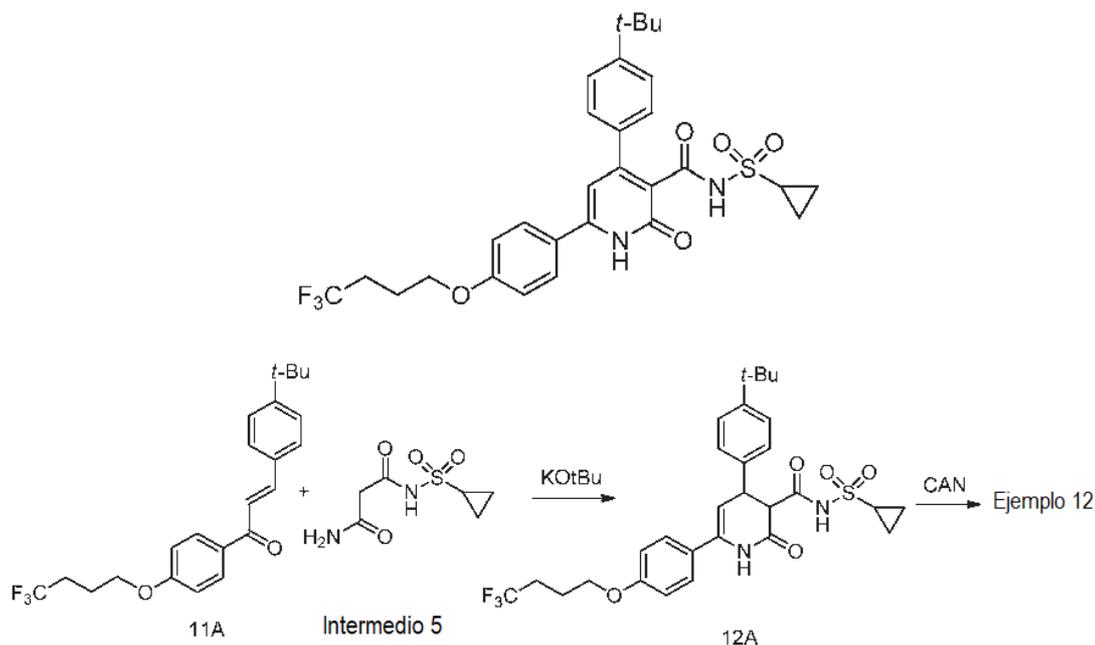
5 11A. (*E*)-3-(4-(*tert*-butil)fenil)-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)prop-2-en-1-ona: se preparó 11A de acuerdo con el ejemplo 1A. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,80 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,11 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,47 - 2,25 (m, 2H), 2,10 (dd, *J* = 9,5, 6,4 Hz, 2H), 1,43 - 1,29 (m, 9H).

10 11B. Ácido 4-(4-(*tert*-butil)fenil)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico: Una solución de 11A (150 mg, 0,384 mmol) y 3-amino-3-oxopropanoato de metilo (49,5 mg, 0,423 mmol) en DMSO (5 ml) a ta se burbujeó con aire durante 5 min. Se añadió *tert*-butóxido de potasio (172 mg, 1,537 mmol). Se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 20 min. Se añadieron H₂O (5 ml) y 4 gotas de HCl conc. Se recogió el sólido para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Se purificó el producto en bruto por HPLC preparativa para proporcionar 11B (20 mg, 11 %). EM(IEN) *m/z*: 476,2 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 11: A una solución de 11B (20 mg, 0,042 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió CAN (23,06 mg, 0,042 mmol) en agua (0.2 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 20 min. Se purificó el producto en bruto por HPLC preparativa para proporcionar el ejemplo 11 (2 mg, 10 %). EM(IEN) *m/z*: 476,2 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,87 - 7,72 (m, 2H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,44 - 7,32 (m, 2H), 7,19 - 7,05 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,17 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,52 - 2,32 (m, 2H), 2,19 - 2,02 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 12

25 4-(4-(*tert*-butil)fenil)-*N*-(ciclopropilsulfonil)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

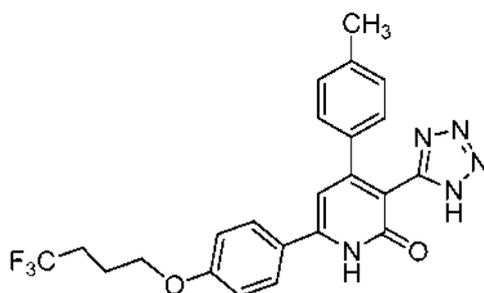


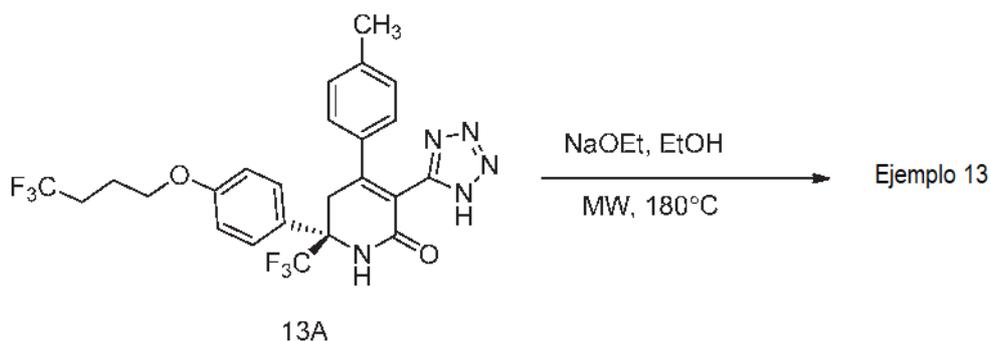
12A. 4-(4-(*tert*-butil)fenil)-*N*-(ciclopropilsulfonil)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-carboxamida: A una solución de 11A (85 mg, 0,218 mmol) y el intermedio 5 (45 mg, 0,218 mmol) en DMSO (1 ml) a ta se le añadió *tert*-butóxido de potasio (98 mg, 0,871 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1,5 h. Se añadieron H₂O (5 ml) y 4 gotas de HCl conc. Se recogió el sólido para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo. Se purificó el producto en bruto por HPLC preparativa para proporcionar 12A (5 mg, 4 %). EM(IEN) *m/z*: 579,3 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 12: A una solución de 12A (5 mg, 8,64 μmol) en acetonitrilo (0,8 ml) se le añadió CAN (4,74 mg, 8,64 μmol) en agua (0,2 ml). Se agitó la mezcla resultante a ta durante 10 min. Se purificó el producto en bruto por HPLC preparativa para proporcionar el ejemplo 12 (0,9 mg, 17 %). EM(IEN) *m/z*: 579,3 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,80 - 7,70 (m, 2H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,17 - 7,08 (m, 2H), 6,65 (s a, 1H), 4,17 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,59 - 2,28 (m, 2H), 2,20 - 2,00 (m, 2H), 1,38 (s, 9H). 1,23-1,15 (m, 2H), 1,14 - 0,96 (m, 2H).

Ejemplo 13

3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(*p*-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)piridin-2(1*H*)-ona

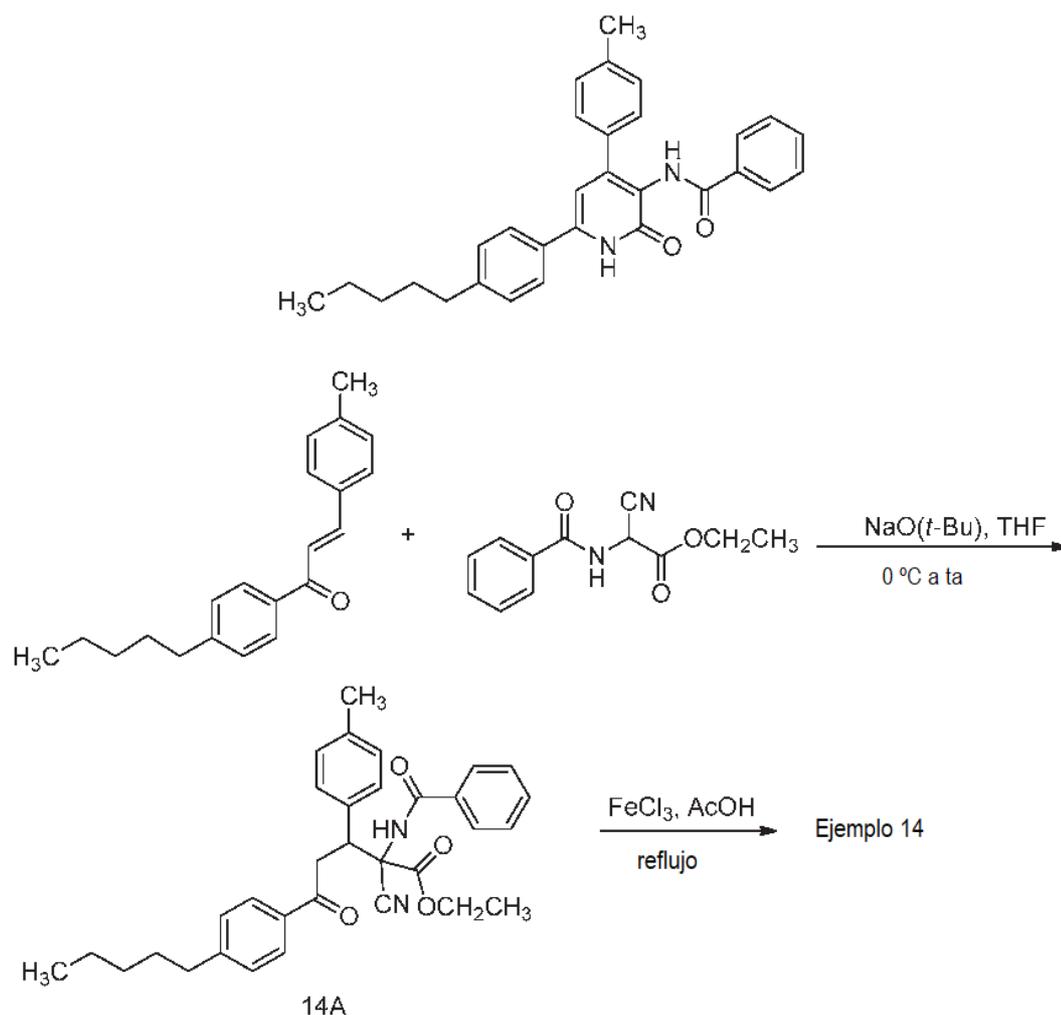




Ejemplo 13: se agitaron 13A (17 mg, 0,032 mmol, preparado de acuerdo con el documento WO 13/082345) y etóxido sódico (41,9 mg, 0,129 mmol) en EtOH (2 ml) en un recipiente de microondas. Se agitó la mezcla de reacción y se irradió en condiciones de microondas a 180 °C durante 25 min. Se purificó la mezcla en bruto por HPLC preparativa para producir el ejemplo 13 (4,3 mg, 29 %). EM(IEN) m/z : 456,5 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,25 - 7,06 (m, 6H), 6,75 (s, 1H), 4,17 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,50 - 2,38 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,22 - 2,00 (m, 2H).

10 Ejemplo 14

N-(2-oxo-6-(4-pentilfenil)-4-(*p*-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-il)benzamida



15

14A. 2-benzamido-2-ciano-5-oxo-5-(4-pentilfenil)-3-(*p*-tolil)pentanoato de etilo: A una solución de 2-benzamido-2-cianoacetato de etilo (27 mg, 0,12 mmol) y (E)-1-(4-pentilfenil)-3-(*p*-tolil)prop-2-en-1-ona (34 mg, 0,12 mmol) en THF

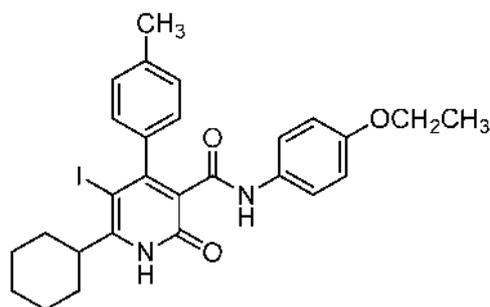
(3 ml) a 0 °C se le añadió *tert*-butóxido sódico (0,559 mg, 5,81 μ mol). Se calentó la reacción a *ta* y se agitó durante una noche. Se concentró la mezcla y se purificó por HPLC preparativa para producir 14A (22 mg, 36 %). EM(IEN) m/z : 525,6 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 14: Se calentó a reflujo una mezcla de 14A (22 mg, 0,042 mmol) y cloruro férrico (14 mg, 0,084 mmol) en ácido acético (1 ml) durante 4 h. Se purificó el producto en bruto por HPLC preparativa para dar el ejemplo 14 (4,4 mg, 22 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,49-7,58 (m, 1H), 7,38-7,48 (m, 4H), 7,29 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 6,54 (s. a., 1H), 2,59 (t, J = 7,48 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,47-1,60 (m, 2H), 1,27 (s. a., 4H), 0,84 (t, J = 6,71 Hz, 3H). EM(IEN) m/z : 451,3 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 15

6-ciclohexil-*N*-(4-etoxifenil)-5-yodo-2-oxo-4-(*p*-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida



15

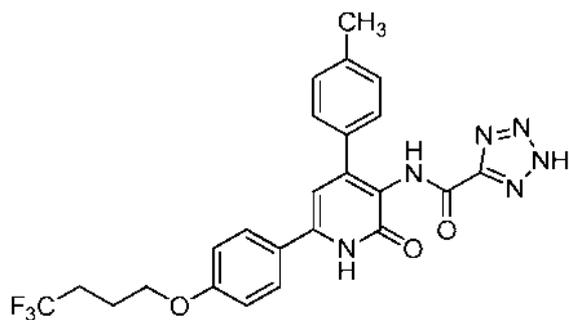
Ejemplo 15: A una suspensión del ejemplo 28 (30 mg, 0,070 mmol) en DMF (1 ml) a *ta* se le añadió NIS (23,5 mg, 0,105 mmol). Se calentó la reacción a 130 °C en condiciones de microondas durante 30 min. Se diluyó la reacción con MeOH (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC preparativa para producir el ejemplo 15 (20 mg, 49 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,35 (s. a., 1H), 7,18-7,27 (m, 4H), 7,05 (d, J = 7,70 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,58 Hz, 2H), 3,91-4,02 (m, 2H), 3,21 (t, J = 11,88 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,80-1,98 (m, 4H), 1,51-1,73 (m, 4H), 1,37 (t, J = 6,82 Hz, 3H), 1,17-1,45 (m, 2H). EM(IEN) m/z : 557,1 (M+H)⁺.

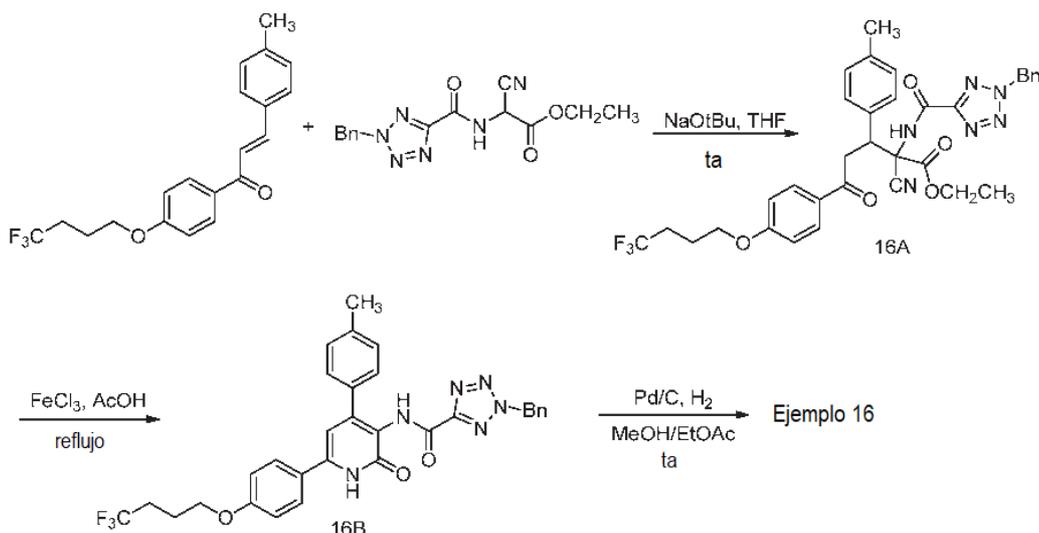
20

Ejemplo 16

25

N-(2-oxo-4-(*p*-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-2H-tetrazol-5-carboxamida





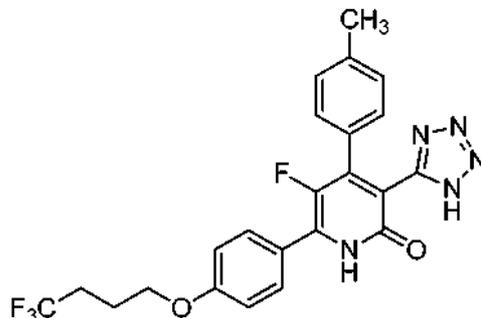
16A. 2-(2-bencil-2*H*-tetrazol-5-carboxamido)-2-ciano-5-oxo-3-(*p*-tolil)-5-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)pentanoato de etilo: A una solución de 5A (80 mg, 0,23 mmol) y 2-(2-bencil-2*H*-tetrazol-5-carboxamido)-2-cianoacetato de etilo (72 mg, 0,23 mmol) en THF (3 ml) a ta se le añadió *tert*-butóxido sódico (1,1 mg, 0,011 mmol). La reacción se agitó durante una noche. Se concentró la mezcla y se purificó por HPLC preparativa para producir 16A (10 mg, 7 %). EM(IEN) *m/z*: 663,5 (M+H)⁺.

16B. 2-bencil-*N*-(2-oxo-4-(*p*-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-il)-2*H*-tetrazol-5-carboxamida: Se calentó a reflujo una mezcla de 16A (10 mg, 0,015 mmol) y cloruro férrico (4,9 mg, 0,030 mmol) en ácido acético (0,5 ml) durante 2 h. Se enfrió la reacción a ta, se diluyó con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para producir 16B (3 mg, 34 %). EM(IEN) *m/z*: 589,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 16: A una solución de 16B (3 mg, 5 μmol) en MeOH (5 ml) y EtOAc (1 ml) se le añadió Pd/C (5,4 mg, 5,1 μmol). Se cargó la reacción con un globo de H₂ y se agitó a ta durante 1 h. Se filtró la mezcla a través de CELITE® y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC preparativa para producir el ejemplo 16 (0,9 mg, 34 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,15 (s. a., 1H), 10,21 (s. a., 1H), 7,81 (s. a., 2H), 7,49 (d, *J* = 7,92 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,14 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,80 Hz, 2H), 6,48 (s. a., 1H), 4,13 (t, *J* = 6,27 Hz, 2H), 2,40-2,47 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,92-2,03 (m, 2H). EM(IEN) *m/z*: 499,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

5-fluoro-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-4-(*p*-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)piridin-2(1*H*)-ona

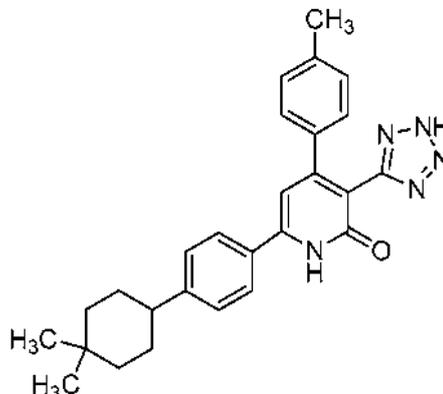


Ejemplo 17: A una solución de 6A (37 mg, 0,081 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió SELECTFLUOR® (31 mg, 0,088 mmol). Se calentó la mezcla a 110 °C con irradiación de microondas durante 20 min. Se diluyó la mezcla con MeOH y se purificó por HPLC preparativa para dar el ejemplo 17 (3,9 mg, 10 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (s. a., 2H), 7,04-7,19 (m, 6H), 4,13 (t, *J* = 5,95 Hz, 2H), 2,45 (dd, *J* = 11,29, 16,48 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,91-2,05 (m, 2H).

EM(IEN) *m/z*: 474,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

6-(4-(4,4-dimetilciclohexil)fenil)-3-(2H-tetrazol-5-il)-4-(*p*-tolil)piridin-2(1*H*)-ona

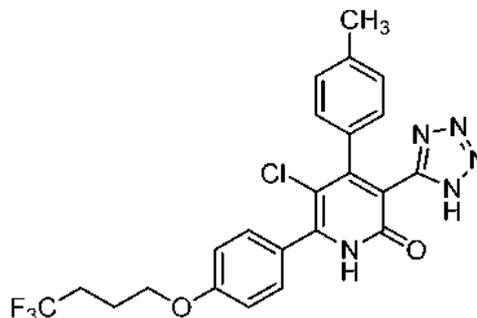


- 5 Ejemplo 18: Se hidrogenó una mezcla del ejemplo 86 (7,2 mg, 0,016 mmol) y Pd/C (10 mg, 9,40 μ mol) en MeOH (10 ml) durante una noche con agitación a 1 atm. Después, la mezcla de reacción se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC preparativa para dar el ejemplo 18 (4,8 mg, 66 %). RMN 1 H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,67 - 1,60 (m, 4H), 1,51 - 1,44 (m, 2H), 1,37 - 1,31 (m, 2H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (s, 3H). EM(IEN) m/z : 440,5 (M+H) $^+$.

10

Ejemplo 19

5-cloro-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(*p*-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona



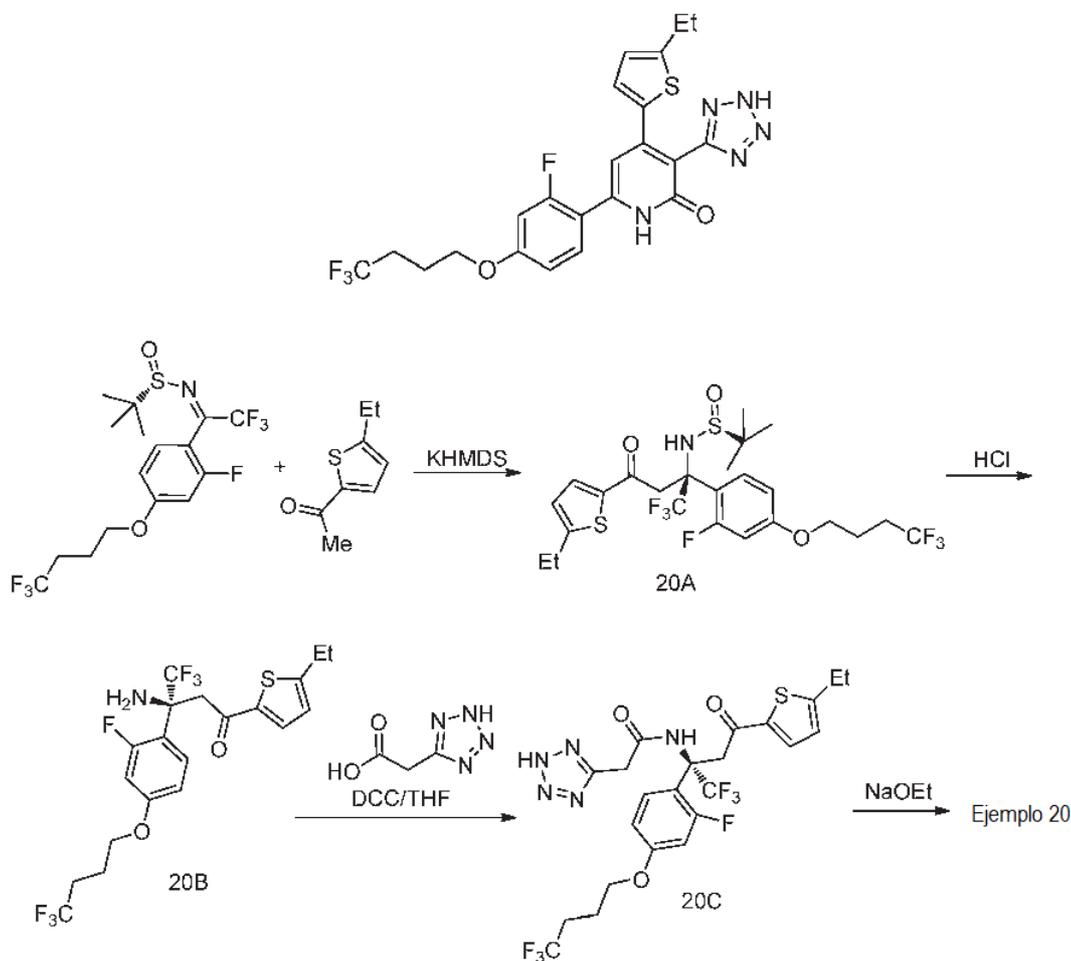
15

Ejemplo 19: A una solución de 6A (32 mg, 0,070 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió NCS (14,1 mg, 0,105 mmol). Se calentó la reacción a 110 $^{\circ}$ C en condiciones de microondas durante 30 min. Se diluyó la mezcla con MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa para dar el ejemplo 19 (11,6 mg, 33 %). RMN 1 H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,61 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,12 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 2,38-2,47 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,90-2,01 (m, 2H). EM(IEN) m/z : 490,1 (M+H) $^+$.

20

Ejemplo 20

25 4-(5-etiltiofen-2-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona



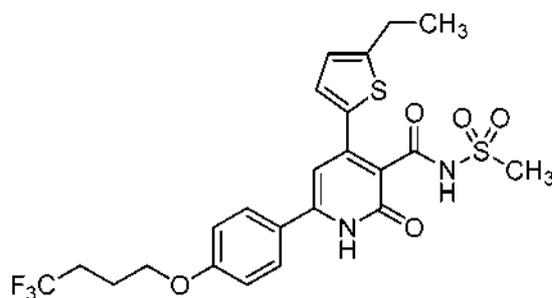
20A. (S)-N-((S)-4-(5-etiltiofen-2-il)-1,1,1-trifluoro-2-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-4-oxobutan-2-il)-2-metilpropan-2-sulfonamida: Se añadió una solución 1 M de KHMDs en THF (0,36 ml, 0,36 mmol) a una solución de 1-(5-etiltiofen-2-il)etanona (54,9 mg, 0,356 mmol) en THF (3 ml) a -78°C y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. Después, se añadió una solución de (S,E)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoro-1-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)etiliden)propan-2-sulfonamida (100 mg, 0,237 mmol) en THF (1,5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 1 h. Se interrumpió la reacción con agua, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. Se purificó el producto en bruto usando cromatografía sobre gel de sílice para dar 20A (101 mg, 74 %). EM(IEN) *m/z*: 576,4 (M+H)⁺.

20B. (S)-3-amino-1-(5-etiltiofen-2-il)-4,4,4-trifluoro-3-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butan-1-ona: Se agitó una solución de 20A (101 mg, 0,175 mmol) y HCl 4 M en dioxano (0,22 ml, 0,88 mmol) en MeOH (2 ml) a ta durante 45 min y se concentró. Se diluyó el material en bruto con DCM, se lavó con NaHCO₃ sat., se secó (MgSO₄) y se concentró para dar 20B (83 mg, 100 %) en forma de un aceite transparente. EM(IEN) *m/z*: 472,4 (M+H)⁺.

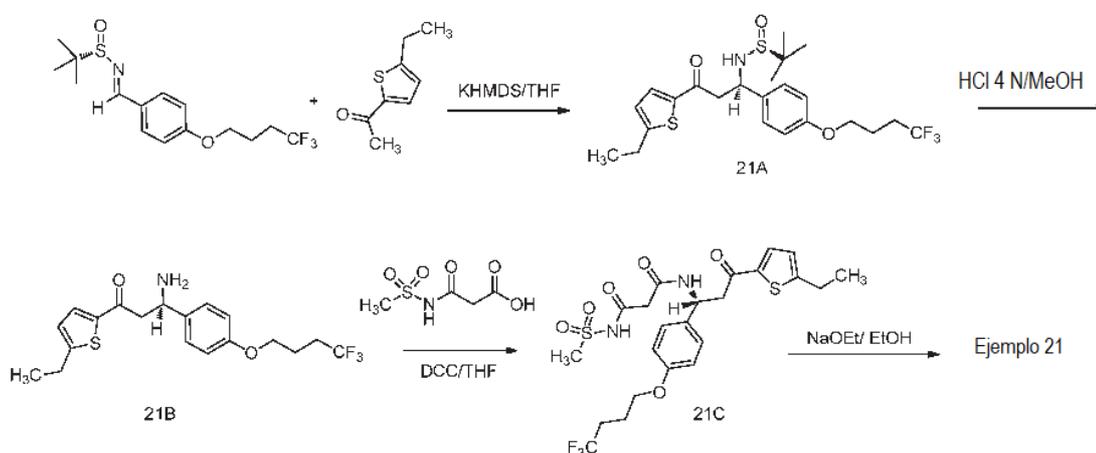
20C. (S)-N-(4-(5-etiltiofen-2-il)-1,1,1-trifluoro-2-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-4-oxobutan-2-il)-2-(2H-tetrazol-5-il)acetamida: A una solución de 20C (33 mg, 0,070 mmol) y ácido 2-(2H-tetrazol-5-il)acético (35,9 mg, 0,280 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C se le añadió DCC (57,8 mg, 0,280 mmol). Se agitó la mezcla resultante a ta durante 2 días. Se evaporó el disolvente y se recogió la mezcla en bruto en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado, HCl 1 N y salmuera. El secado (MgSO₄) y la eliminación del disolvente proporcionó un aceite de color pardo. Se purificó el material en bruto por HPLC preparativa para dar 20C (28 mg, 69 %).

Ejemplo 20: Se calentó una mezcla de 20C (28 mg, 0,048 mmol) y etóxido sódico (62,4 mg, 0,193 mmol) (21 % en EtOH) en EtOH (4 ml) a 180 °C durante 25 min en un reactor de microondas. Se añadió una gota de HCl 4 M en dioxano y se evaporó el disolvente. Se disolvió el producto en bruto en DMF y se purificó por HPLC preparativa para dar el ejemplo 20 (6,5 mg, 27 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,67 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,13 - 6,99 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,15 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,72 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,49 - 2,36 (m, 2H), 2,13 - 1,87 (m, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). EM(IEN) *m/z*: 494,3 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 214-(5-etiltiofen-2-il)-*N*-(metilsulfonyl)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida

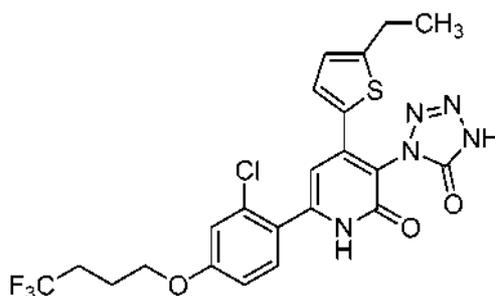
5



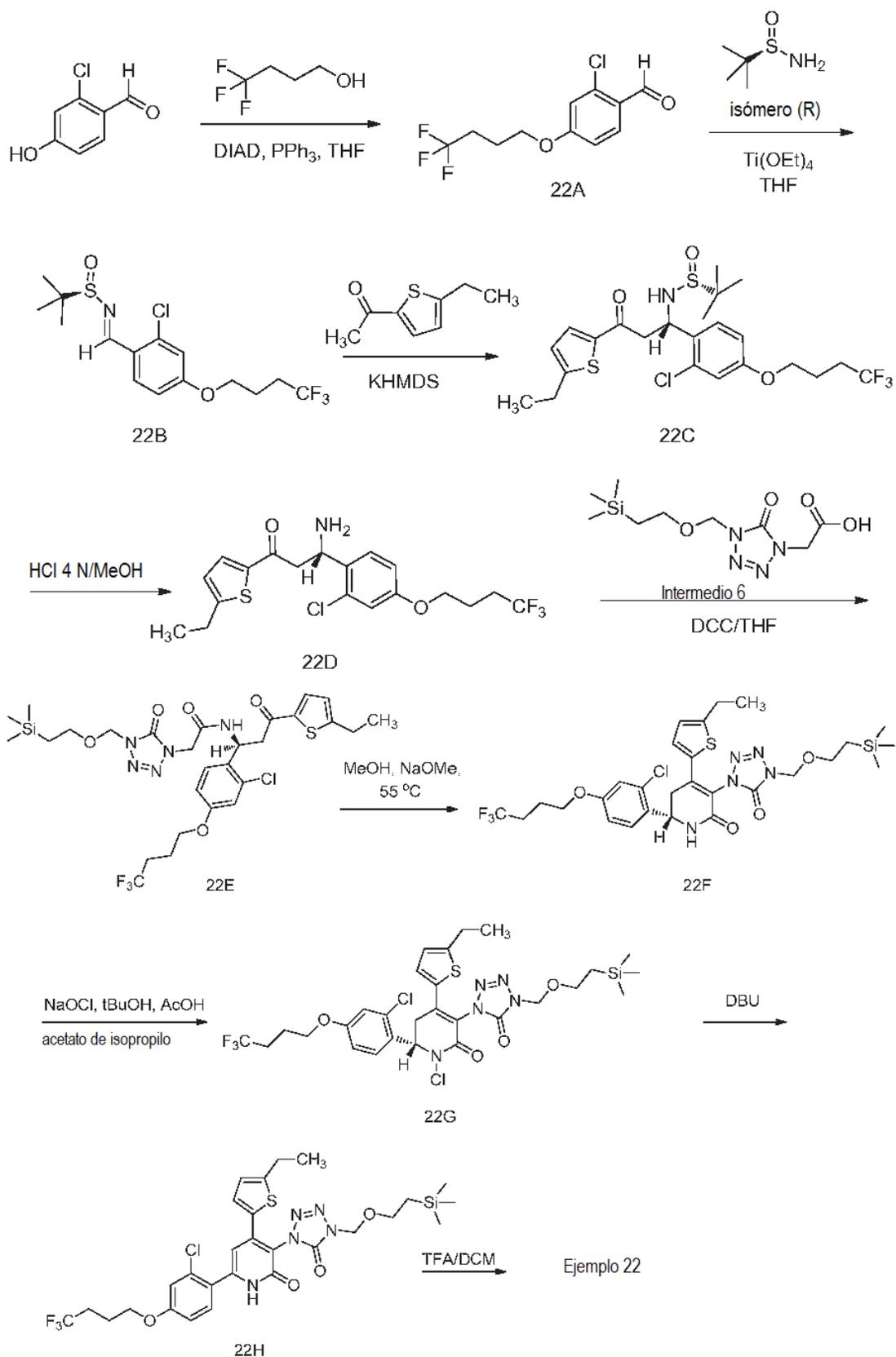
Se preparó 21C de manera análoga al ejemplo 20 anterior.

- 10 **Ejemplo 21.** Se añadió una solución de NaOEt (21 % en EtOH) (0,112 ml, 0,301 mmol) a una solución de 21C (33 mg, 0,060 mmol) en EtOH (1 ml) y se agitó a ta durante 1 h. La LCMS indicó ausencia de reacción. Se añadió más NaOEt (21 % en EtOH) (0,112 ml, 0,301 mmol) y se calentó la reacción a 60 °C. Se concentró la mezcla, se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió TFA (0,5 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 1 h. Se purificó la mezcla por HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna Axia 5µ C18 30 x 100 mm; gradiente de 10 min de A al 25 %: B al 75 % a A al 0 %: B al 100 % (A = H₂O al 90 %/MeOH al 10 % + TFA al 0,1 %); (B = MeOH al 90 %/H₂O al 10 % + TFA al 0,1 %); detección a 220 nm) para producir el ejemplo 21 (2,2 mg, 7 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (d, *J* = 8,24 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 3,66 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,85 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 3,36 Hz, 1H), 6,65 (s. a., 1H), 4,12 (t, *J* = 6,10 Hz, 2H), 2,86 (c, *J* = 7,32 Hz, 2H), 2,50 (s. a., 3H), 2,36-2,48 (m, 2H), 1,89-2,01 (m, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,48 Hz, 3H). EM(IEN) *m/z*: 529,2 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 226-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-tetrazol-1-il)piridin-2(1*H*)-ona

25



22A. 2-cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzaldehído: A una solución de 2-cloro-4-hidroxibenzaldehído (1 g, 6,39 mmol), 4,4,4-trifluorobutan-1-ol (1,029 ml, 9,58 mmol) y DIAD (1,863 ml, 9,58 mmol) en THF (15 ml) se le añadió Ph₃P (2,51

g, 9,58 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a TA durante una noche. Se retiró el disolvente al vacío para producir un aceite de color amarillo en bruto. Se añadieron hexanos (100 ml) y se dejó en reposo la mezcla a TA durante unas pocas horas mientras aparecían los sólidos (Ph_3PO). Se filtró la mezcla y se lavó con hexanos. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía ultrarrápida (220 g de sílice, de 0 a 30 % de EtOAc-hexanos) para producir 21A (1 g, 59 %). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 267,0. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 10,35 (d, J = 0,55 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,48 Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 1H), 4,11 (t, J = 5,91 Hz, 2H), 2,27-2,40 (m, 2H), 2,07-2,14 (m, 2H).

22B. (*R,E*)-*N*-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)enciliden)-2-metilpropan-2-sulfonamida: A una solución de 22A (250 mg, 0,938 mmol) y (*R*)-2-metilpropano-2-sulfonamida (114 mg, 0,938 mmol) en THF (8 ml) se le añadió tetraetoxititanio (0,786 ml, 3,75 mmol) a TA y se agitó la mezcla resultante a TA durante 2 h. Se diluyó la reacción con EtOAc y se añadió solución de ácido cítrico 1 M a la mezcla de reacción. Se formó una gran cantidad de precipitado de color blanco. Se agitó durante 20 min la mezcla resultante y se filtró a través de un lecho de CELITE®. Se aclaró el precipitado de color blanco con EtOAc. Se lavó la solución combinada de EtOAc con salmuera, se secó con Na_2SO_4 , y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g, 0 % a 100 % de EtOAc-hexanos) para producir 22B (270 mg, 78 %). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 370,0. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,42 Hz, 1H), 6,83-6,91 (m, 1H), 4,08 (t, J = 6,05 Hz, 2H), 2,25-2,40 (m, 2H), 2,06-2,15 (m, 2H), 1,27 (s, 9H).

22C. (*R*)-*N*-((*S*)-1-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(5-etiltiofen-2-il)-3-oxopropil)-2-metilpropan-2-sulfonamida: Se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,095 ml, 1,095 mmol) a -78 °C a una solución de 1-(5-etiltiofen-2-il)etanona (169 mg, 1,095 mmol) en THF (3 ml) y se agitó durante 30 min. Después se añadió una solución de 22B (270 mg, 0,730 mmol) en THF (1,5 ml) y se agitó a -78 °C durante 1 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. Se purificó el producto en bruto usando cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/hexanos/acetato de etilo 100:0 a 50:50 de gradiente) para dar 22C (272 mg, 71 %). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 524,3. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (d, J = 3,96 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,42 Hz, 1H), 6,74-6,84 (m, 2H), 5,26 (td, J = 4,73, 7,48 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 5,06 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 5,94 Hz, 2H), 3,43-3,56 (m, 1H), 3,28-3,39 (m, 1H), 2,86 (c, J = 7,48 Hz, 2H), 2,22-2,38 (m, 2H), 1,96-2,11 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,48 Hz, 3H), 1,24 (s, 9H).

22D. (*S*)-3-amino-3-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1-(5-etiltiofen-2-il)propan-1-ona: Se agitó una solución de 22C (272 mg, 0,519 mmol) y HCl 4 M en dioxano (0,649 ml, 2,60 mmol) en MeOH (2 ml) a TA durante 45 min y después se concentró. Se diluyó la mezcla con DCM y se lavó la suspensión resultante con NaHCO_3 sat., salmuera y se concentró para dar 22D (180 mg, 83 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 420,0. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, J = 8,58 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 3,74 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 2,64, 8,58 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 3,74 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 4,07, 8,69 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 5,94 Hz, 2H), 3,26-3,44 (m, 2H), 2,88 (c, J = 7,41 Hz, 2H), 2,24-2,40 (m, 2H), 1,98-2,12 (m, 2H), 1,33 (t, J = 7,48 Hz, 3H).

22E. (*S*)-*N*-(1-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(5-etiltiofen-2-il)-3-oxopropil)-2-(5-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)acetamida: A una mezcla de 22D (100 mg, 0,238 mmol) y el intermedio 6 (98 mg, 0,357 mmol) en THF (3 ml) se le añadió DCC (147 mg, 0,714 mmol). Se agitó la mezcla resultante a TA durante una noche. Se filtró la mezcla a través de CELITE® y se aclaró con EtOAc. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100 %:hexanos) para producir 22E (143 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 676,2.

22F. (*S*)-6-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(5-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona: Se disolvió 22E (140 mg, 0,207 mmol) en MeOH (5 ml) en un matraz piriforme de 1 boca de 10 ml que estaba equipado con un agitador magnético. Se añadió NaOMe (25 % en MeOH, 0,206 ml, 0,828 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 55 °C durante 1 h. La LCMS indicó ~20 % de formación del producto deseado. Se calentó la mezcla de reacción a 55 °C durante otra hora y la HPLC indicó que no hubo cambios importantes. Se añadieron unas pocas gotas de HCl conc. y se concentró la mezcla y se purificó por HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna Axia 5 μ C18 30 x 100 mm; gradiente de 10 min de A al 15 %: B al 85 % a A al 0 %:B al 100 % (A = H_2O al 90 %/MeOH al 10 % + TFA al 0,1 %); (B = MeOH al 90 %/ H_2O al 10 % + TFA al 0,1 %); detección a 220 nm) para producir 22F (15 mg, 11 %). LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 658,1. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (d, J = 8,58 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 3,96, 8,14 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 2,42, 6,60 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J = 2,53, 6,49, 8,80 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 3,85 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 1,54 Hz, 2H), 5,32-5,41 (m, 1H), 4,03-4,11 (m, 2H), 3,74-3,84 (m, 2H), 3,50-3,61 (m, 1H), 3,28-3,37 (m, 1H), 2,81 (c, J = 7,48 Hz, 2H), 2,26-2,43 (m, 2H), 1,96-2,07 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,59 Hz, 3H), 0,97-1,07 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

22G. (*S*)-1-cloro-6-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(5-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona:

Referencia: Zhong, Y-L. et al., Tetrahedron Lett., 46:1099-1101 (2005).

A una solución de 22F (7 mg, 10,63 μmol) y *t*-BuOH (0,509 μl , 5,32 μmol) en acetato de isopropilo (1 ml) a 0 °C se le añadió HOAc (0,609 μl , 10,63 μmol) y NaOCl (0,656 μl , 10,63 μmol). Se agitó la reacción durante 2 d a TA. Se concentró la reacción y se purificó por HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna Axia 5 μ C18 30 x 100 mm;

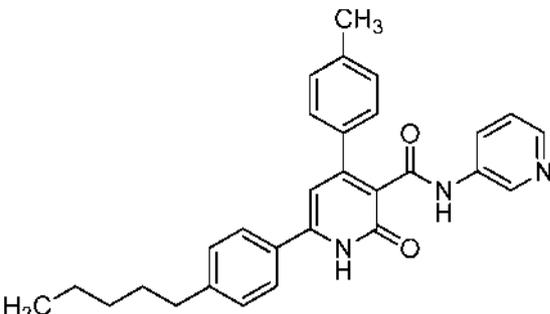
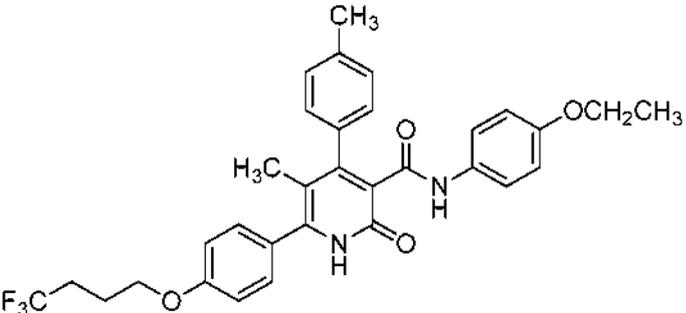
gradiente de 10 min de A al 15 %: B al 85 % a A al 0 %:B al 100 % (A = H₂O al 90 %/MeOH al 10 % + TFA al 0,1 %); (B = MeOH al 90 %/H₂O al 10 % + TFA al 0,1 %); detección a 220 nm) para producir 22G (4,6 mg, 62 %). LCMS, [M+H]⁺ = 692,0. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,26-7,50 (m, 2H), 7,10 (dd, *J* = 2,53, 9,13 Hz, 1H), 6,99 (ddd, *J* = 2,64, 8,80, 16,95 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 4,18, 5,28 Hz, 1H), 5,66 (c, *J* = 6,38 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 2,20 Hz, 2H), 4,07 (c, *J* = 5,87 Hz, 2H), 3,90 (ddd, *J* = 6,49, 8,03, 17,39 Hz, 1H), 3,75-3,83 (m, 2H), 3,57 (ddd, *J* = 5,94, 13,15, 17,44 Hz, 1H), 2,80 (c, *J* = 7,48 Hz, 2H), 2,29-2,43 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H), 1,23 (dt, *J* = 1,32, 7,48 Hz, 3H), 0,97-1,05 (m, 2H), 0,04 (s, 9H).

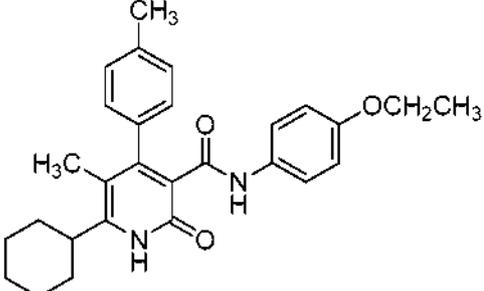
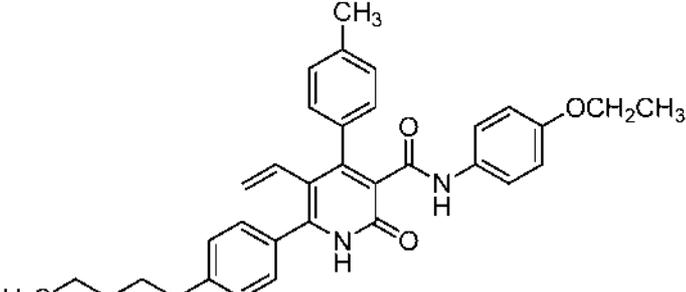
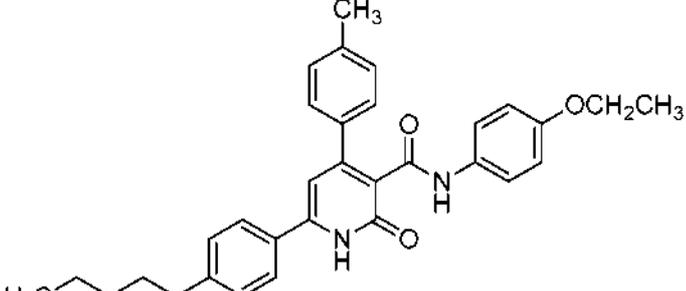
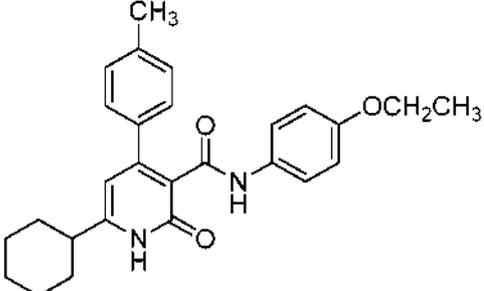
22H. 6-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(5-oxo-4-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)piridin-2(1H)-ona: A una solución de 22G (4,6 mg, 6,64 μmol) en THF (1 ml) a TA se le añadió DBU (1 M en THF, 0,020 ml, 0,020 mmol). Se agitó la reacción a TA durante 1 h. La LCMS indicó que se completó la reacción. Se añadió HCl 1 N (1 ml) y se diluyó la mezcla con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se usó el producto en bruto (22H) en la siguiente etapa sin purificación. LCMS, [M+H]⁺ = 656,1.

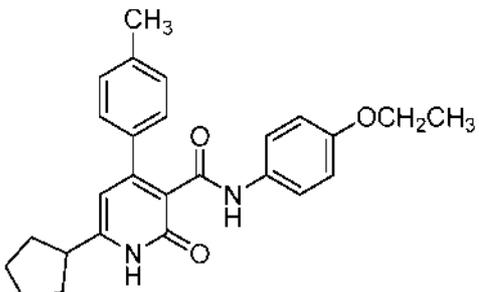
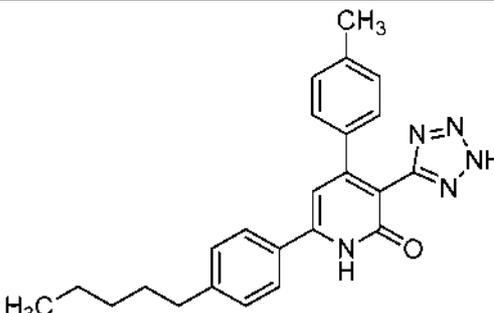
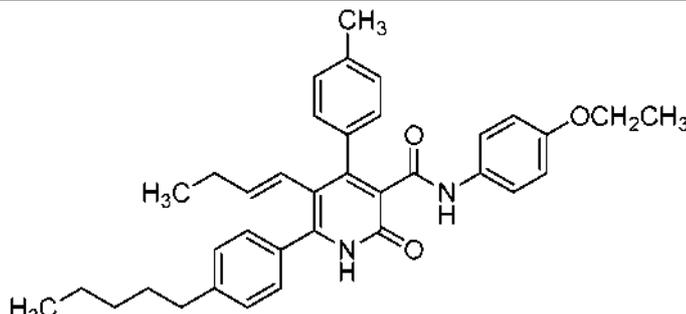
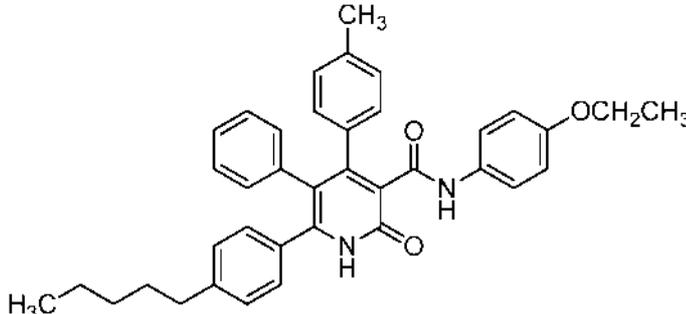
Ejemplo 22. 6-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)piridin-2(1H)-ona: A una solución de 22H (4,3 mg, 6,55 μmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió TFA (0,151 ml, 1,966 mmol) cuidadosamente. Se agitó la reacción a TA durante 1 h y se concentró. Se disolvió el residuo en MeOH, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (PHENOMENEX® Luna Axia 5μ C18 30 x 100 mm; gradiente de 10 min de A al 35 %: B al 65 % a A al 0 %:B al 100 % (A = H₂O al 90 %/MeOH al 10 % + TFA al 0,1 %); (B = MeOH al 90 %/H₂O al 10 % + TFA al 0,1 %); detección a 220 nm) para producir el ejemplo 22 (1 mg, 28 %). LCMS, [M+H]⁺ = 526,2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,53 (d, *J* = 8,58 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 3,74 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,42 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 2,53, 8,69 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 3,96 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,15 (t, *J* = 6,05 Hz, 2H), 2,85 (c, *J* = 7,78 Hz, 2H), 2,33-2,45 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,48 Hz, 3H).

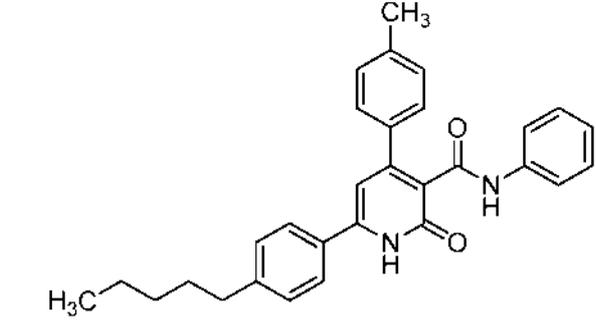
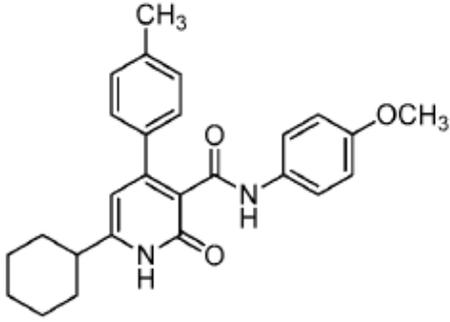
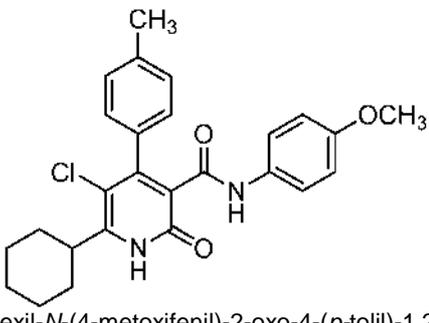
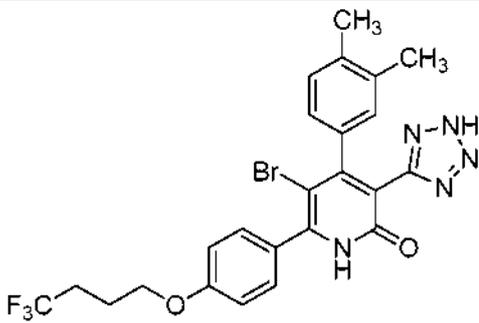
Los ejemplos de la siguiente Tabla 2 se prepararon de forma similar a la de los ejemplos 1-21. RMN ¹H se midió a 500 MHz, DMSO-d₆, a menos que se indique lo contrario.

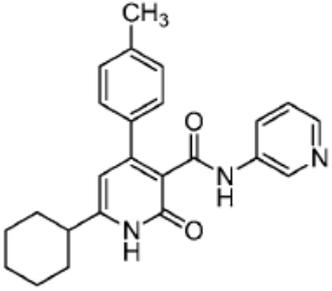
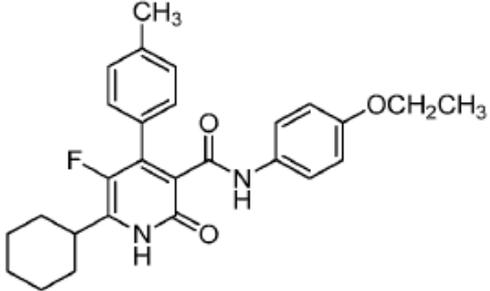
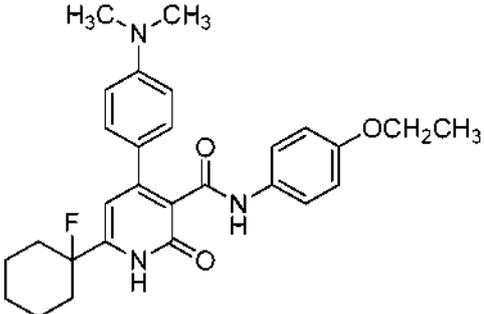
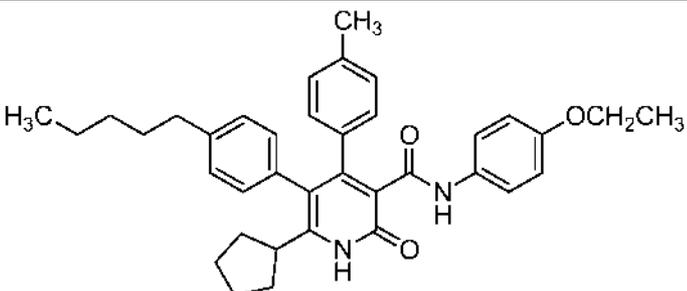
Tabla 2

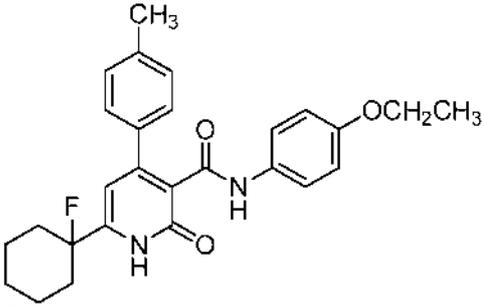
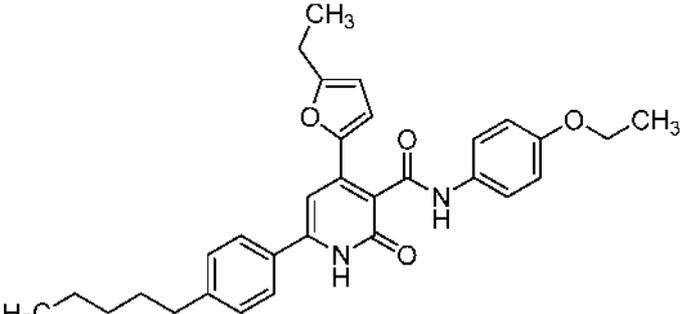
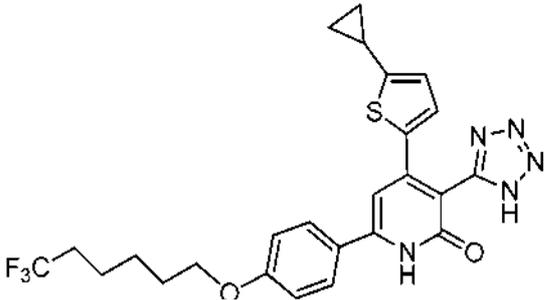
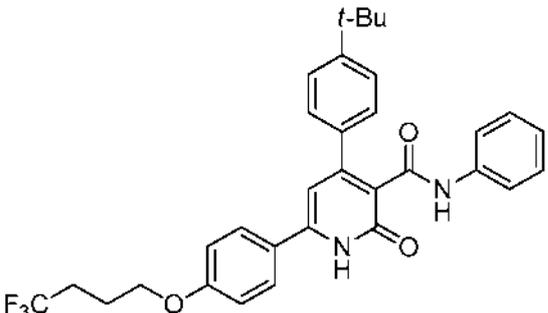
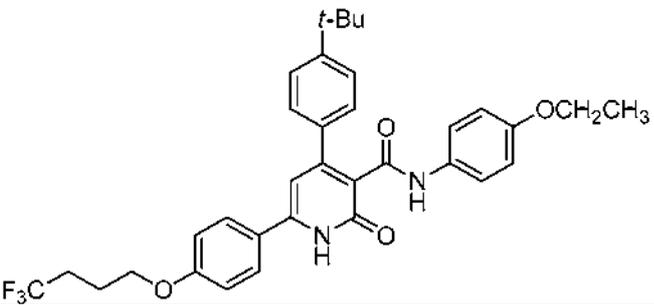
Ej. N.º	Estructura y nombre	Datos analíticos	Método
23	 <p>2-oxo-6-(4-pentilfenil)-N-(piridin-3-il)-4-(<i>p</i>-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	RMN ¹ H: δ 10,65 (s, 1H), 8,69 (s. a., 1H), 8,25 (s. a., 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8,24 Hz, 1H), 7,75 (d, <i>J</i> = 7,63 Hz, 2H), 7,45 (d, <i>J</i> = 7,93 Hz, 2H), 7,36 (dd, <i>J</i> = 4,42, 8,09 Hz, 1H), 7,32 (d, <i>J</i> = 7,93 Hz, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 7,93 Hz, 2H), 6,62 (s. a., 1H), 2,62 (t, <i>J</i> = 7,48 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,50-1,66 (m, 2H), 1,29 (s. a., 5H), 0,85 (t, <i>J</i> = 6,87 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i> ; 452,2 (M+H) ⁺ .	Ej. 4
24	 <p>N-(4-etoxifenil)-5-metil-2-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	RMN ¹ H: δ 10,06 (s, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,24 Hz, 2H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,85 Hz, 2H), 7,13-7,21 (m, 4H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,24 Hz, 2H), 6,77 (d, <i>J</i> = 8,54 Hz, 2H), 4,10 (t, <i>J</i> = 5,80 Hz, 2H), 3,93 (c, <i>J</i> = 6,92 Hz, 2H), 2,43 (dd, <i>J</i> = 11,14, 16,63 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,91-2,00 (m, 2H), 1,60 (s. a., 3H), 1,27 (t, <i>J</i> = 6,87 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i> ; 564,2 (M+H) ⁺ .	Ej. 7

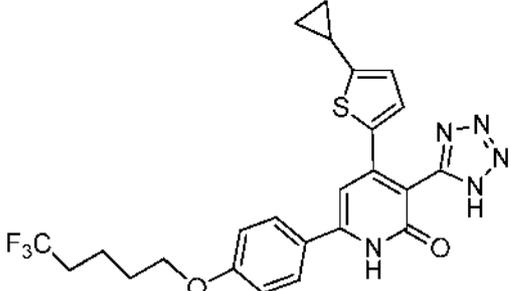
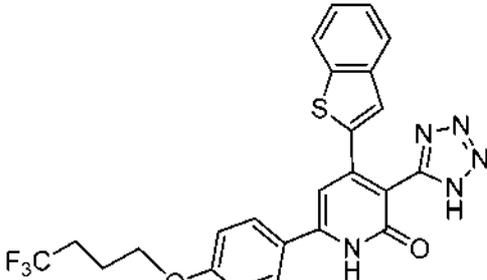
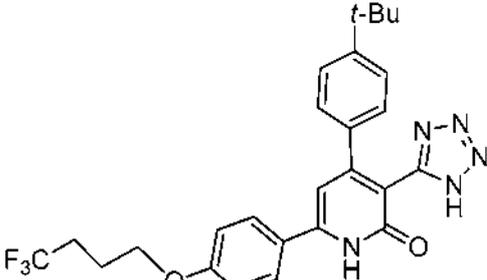
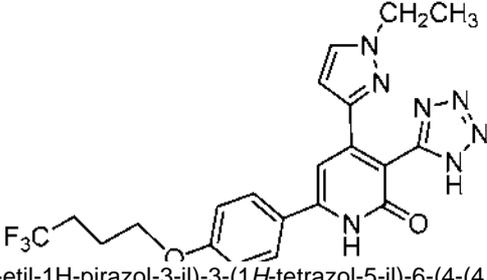
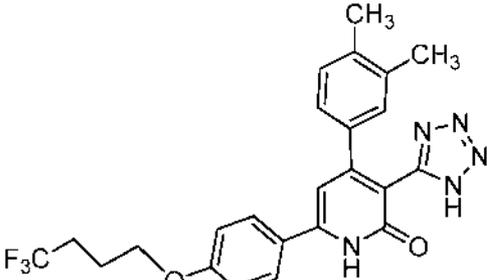
25	 <p>6-ciclohexil-<i>N</i>-(4-etoxifenil)-5-metil-2-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 9,95 (s, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,85 Hz, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,08 (d, <i>J</i> = 7,93 Hz, 2H), 6,75 (d, <i>J</i> = 8,85 Hz, 2H), 3,92 (c, <i>J</i> = 6,71 Hz, 2H), 2,81 (t, <i>J</i> = 11,90 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,77 (d, <i>J</i> = 10,38 Hz, 4H), 1,70 (s. a., 3H), 1,55-1,67 (m, 3H), 1,20-1,39 (m, 6H). EM (IEN) <i>m/z</i>; 445,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 7
26	 <p><i>N</i>-(4-etoxifenil)-2-oxo-6-(4-pentilfenil)-4-(<i>p</i>-tolil)-5-vinil-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 12,09 (s. a., 1H), 10,03 (s, 1H), 7,27-7,36 (m, 6H), 7,14 (c, <i>J</i> = 8,25 Hz, 4H), 6,78 (d, <i>J</i> = 9,08 Hz, 2H), 5,95 (s. a., 1H), 4,79 (d, <i>J</i> = 11,55 Hz, 1H), 4,29 (d, <i>J</i> = 18,71 Hz, 1H), 3,95 (c, <i>J</i> = 7,06 Hz, 2H), 2,60-2,66 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,60 (quin, <i>J</i> = 7,50 Hz, 2H), 1,26-1,36 (m, 7H), 0,88 (t, <i>J</i> = 7,02 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>; 521,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 7
27	 <p><i>N</i>-(4-etoxifenil)-2-oxo-6-(4-pentilfenil)-4-(<i>p</i>-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,45 (s. a., 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,92 Hz, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,58 Hz, 2H), 7,32 (d, <i>J</i> = 7,92 Hz, 2H), 7,24 (d, <i>J</i> = 7,70 Hz, 4H), 6,78 (d, <i>J</i> = 8,58 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 3,99 (c, <i>J</i> = 6,53 Hz, 2H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,57 (td, <i>J</i> = 7,43, 15,08 Hz, 2H), 1,39 (t, <i>J</i> = 6,93 Hz, 3H), 1,28-1,36 (m, 4H), 0,90 (t, <i>J</i> = 6,93 Hz, 3H). EM(IEN) <i>m/z</i>: 495,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 5
28	 <p>6-ciclohexil-<i>N</i>-(4-etoxifenil)-2-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,15 (s, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,85 Hz, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,24 Hz, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,93 Hz, 2H), 6,83 (d, <i>J</i> = 8,85 Hz, 2H), 6,06 (s, 1H), 3,98 (c, <i>J</i> = 6,92 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,75-1,90 (m, 4H), 1,69 (d, <i>J</i> = 11,90 Hz, 1H), 1,44-1,55 (m, 2H), 1,31 (t, <i>J</i> = 6,87 Hz, 3H), 1,00-1,35 (m, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 431,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 4

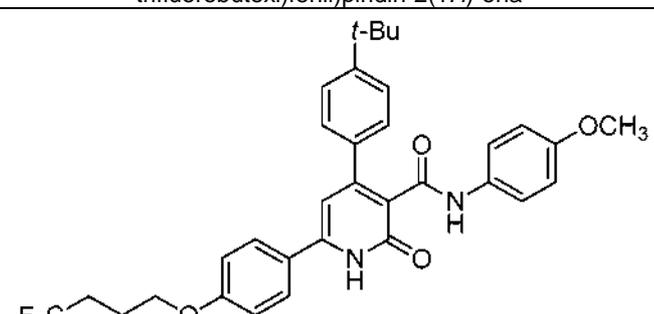
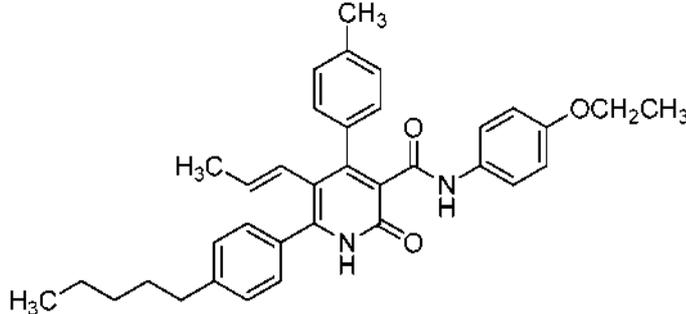
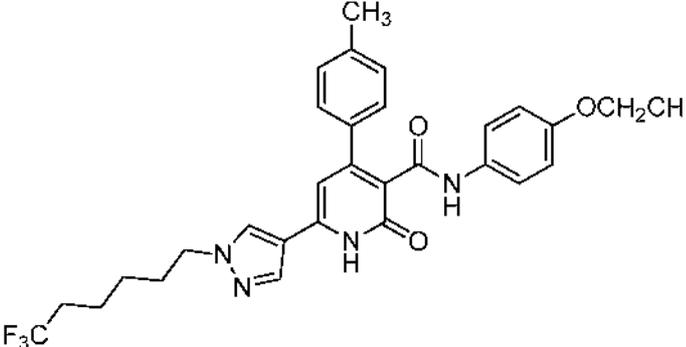
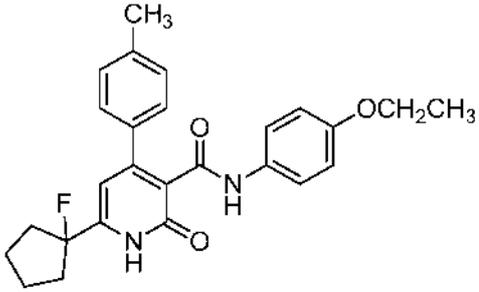
29	 <p>6-ciclopentil-<i>N</i>-(4-etoxifenil)-2-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,78 (s. a., 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,17-7,26 (m, 2H), 6,81 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 3,99 (c, <i>J</i> = 7,12 Hz, 2H), 2,99-3,11 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,18 (s. a., 2H), 1,84 (s. a., 2H), 1,71 (s. a., 4H), 1,39 (t, <i>J</i> = 6,93 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 417,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 5
30	 <p>6-(4-pentilfenil)-3-(2H-tetrazol-5-il)-4-(<i>p</i>-tolil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,79 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 7,26 Hz, 2H), 7,37 (d, <i>J</i> = 6,82 Hz, 2H), 7,18-7,30 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 2,70 (t, <i>J</i> = 7,26 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,63-1,73 (m, <i>J</i> = 6,82 Hz, 2H), 1,36 (d, <i>J</i> = 3,30 Hz, 4H), 0,91 (t, <i>J</i> = 6,60 Hz, 3H). EM(IEN) <i>m/z</i>: 400,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 4
31	 <p>(<i>E</i>)-5-(but-1-en-1-il)-<i>N</i>-(4-etoxifenil)-2-oxo-6-(4-pentilfenil)-4-(<i>p</i>-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 12,03 (s. a., 1H), 10,02 (s, 1H), 7,29-7,36 (m, 4H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,09-7,16 (m, 4H), 6,78 (d, <i>J</i> = 9,08 Hz, 2H), 5,55 (d, <i>J</i> = 15,96 Hz, 1H), 4,79 (td, <i>J</i> = 6,67, 15,82 Hz, 1H), 3,94 (c, <i>J</i> = 6,88 Hz, 2H), 2,61 (t, <i>J</i> = 7,57 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,60 (sxt, <i>J</i> = 7,43 Hz, 4H), 1,23-1,35 (m, 7H), 0,86 (t, <i>J</i> = 6,88 Hz, 3H), 0,49 (t, <i>J</i> = 7,43 Hz, 3H). EM(IEN) <i>m/z</i>: 549,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 7
32	 <p><i>N</i>-(4-etoxifenil)-2-oxo-6-(4-pentilfenil)-5-fenil-4-(<i>p</i>-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,07 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,85 Hz, 2H), 6,99-7,08 (m, 4H), 6,90-6,97 (m, 5H), 6,86 (d, <i>J</i> = 7,93 Hz, 2H), 6,71-6,80 (m, 4H), 3,94 (c, <i>J</i> = 7,02 Hz, 2H), 2,43-2,50 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,49 (quin, <i>J</i> = 7,48 Hz, 2H), 1,23-1,33 (m, 5H), 1,14-1,22 (m, 2H), 0,83 (t, <i>J</i> = 7,17 Hz, 3H). EM(IEN) <i>m/z</i>: 571,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 7

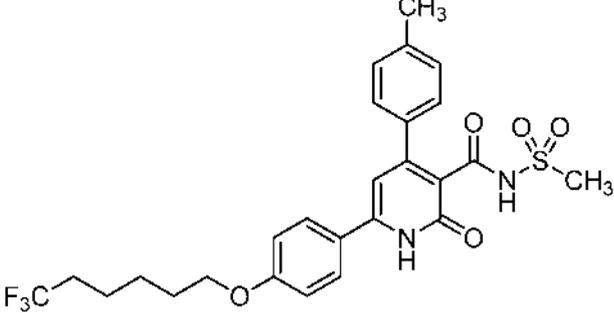
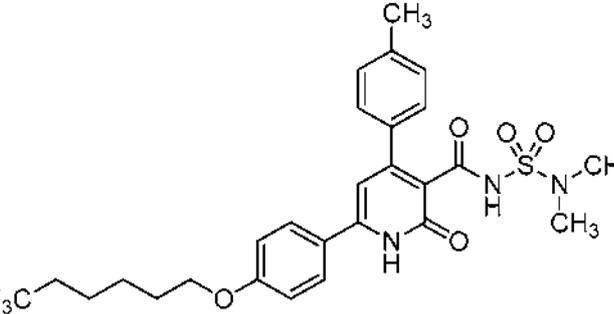
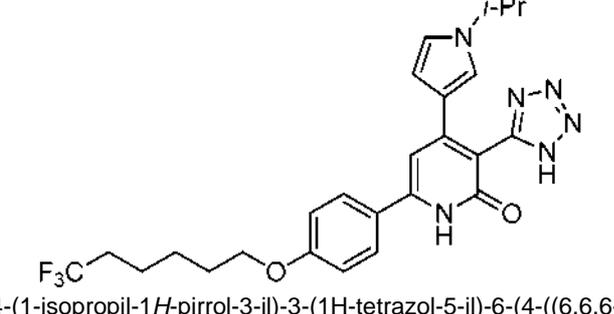
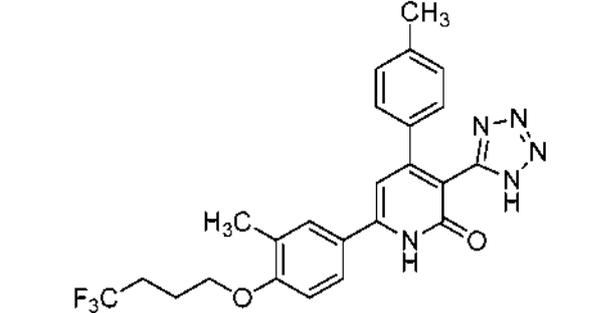
33	 <p>2-oxo-6-(4-pentilfenil)-N-fenil-4-(p-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 12,20 (s. a., 1H), 10,36 (s, 1H), 7,77 (d, J = 6,60 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 7,70 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 7,84 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,03 (t, J = 7,29 Hz, 1H), 6,61 (s. a., 1H), 2,63 (t, J = 7,70 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,60 (quin, J = 7,50 Hz, 2H), 1,26-1,37 (m, 4H), 0,87 (t, J = 7,02 Hz, 3H). EM(IEN) m/z: 451,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 4
34	 <p>6-ciclohexil-N-(4-metoxifenil)-2-oxo-4-(p-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,13 (s, 1H), 7,43 (d, J = 9,08 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,08 Hz, 2H), 6,03 (s. a., 1H), 3,70 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,74-1,88 (m, 4H), 1,67 (d, J = 12,38 Hz, 1H), 1,43-1,56 (m, 2H), 1,13-1,35 (m, 4H). EM (IEN) m/z: 417,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 4
35	 <p>5-cloro-6-ciclohexil-N-(4-metoxifenil)-2-oxo-4-(p-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,11 (s. a., 1H), 7,27 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,15 (s, 4H), 6,77 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 3,93 (c, J = 6,82 Hz, 2H), 3,10 (s. a., 1H), 2,26 (s, 3H), 1,61-1,86 (m, 7H), 1,18-1,40 (m, 6H). EM (IEN) m/z: 465,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 6
36	 <p>5-bromo-4-(3,4-dimetilfenil)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,60 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,86 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 6,05 Hz, 2H), 2,38-2,49 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,06-2,14 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 550,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 6
	<p>5-bromo-4-(3,4-dimetilfenil)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona</p>		

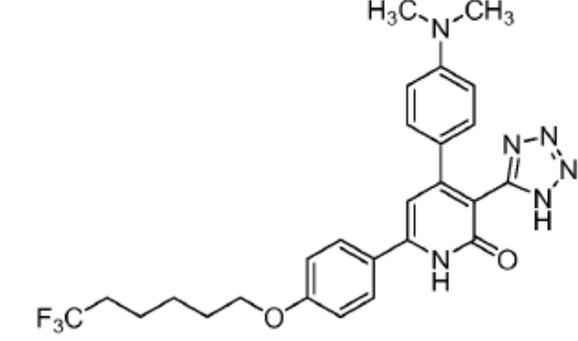
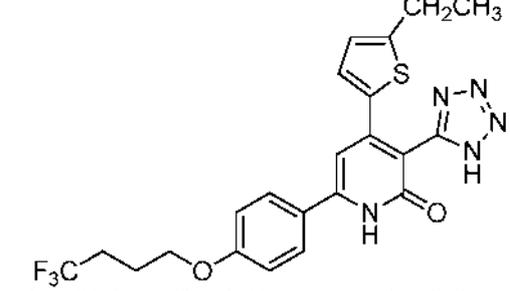
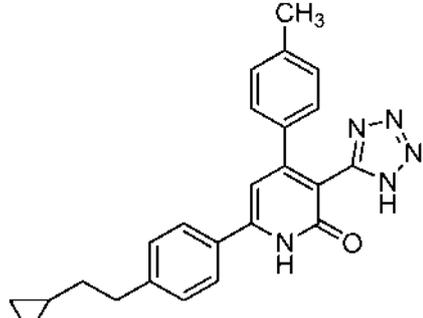
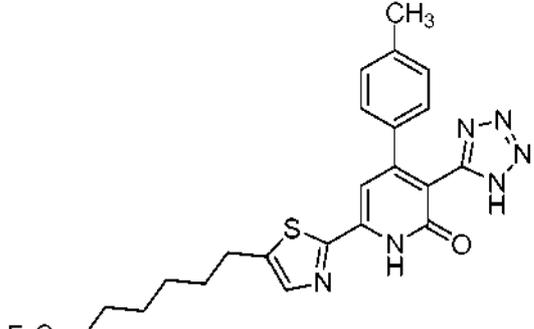
37	 <p>6-ciclohexil-2-oxo-<i>N</i>-(piridin-3-il)-4-(<i>p</i>-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 11,99 (s. a., 1H), 10,63 (s, 1H), 8,72 (d, <i>J</i> = 1,93 Hz, 1H), 8,27 (d, <i>J</i> = 4,68 Hz, 1H), 7,93-8,04 (m, 1H), 7,31-7,41 (m, 3H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,98 Hz, 2H), 6,01-6,17 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,75-1,88 (m, 4H), 1,67 (d, <i>J</i> = 12,10 Hz, 1H), 1,43-1,56 (m, 2H), 1,15-1,36 (m, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 388,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 4
38	 <p>6-ciclohexil-<i>N</i>-(4-etoxifenil)-5-fluoro-2-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10,15 (s, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 9,02 Hz, 2H), 7,29 (d, <i>J</i> = 7,92 Hz, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,14 Hz, 2H), 6,80 (d, <i>J</i> = 9,24 Hz, 2H), 3,95 (c, <i>J</i> = 7,04 Hz, 2H), 2,89 (s. a., 1H), 2,29 (s, 3H), 1,61-1,88 (m, 7H), 1,28 (t, <i>J</i> = 7,04 Hz, 3H), 1,19-1,60 (m, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 449,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 6
39	 <p>4-(4-(dimetilamino)fenil)-<i>N</i>-(4-etoxifenil)-6-(1-fluorociclohexil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,10 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,75 Hz, 2H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,75 Hz, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,75 Hz, 2H), 6,68 (d, <i>J</i> = 8,75 Hz, 2H), 6,30 (s. a., 1H), 3,95 (c, <i>J</i> = 6,73 Hz, 2H), 2,89 (s, 6H), 1,94-2,12 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 2H), 1,52-1,71 (m, 5H), 1,31-1,39 (m, 1H), 1,28 (t, <i>J</i> = 6,90 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 478,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 10
40	 <p>6-ciclopentil-<i>N</i>-(4-etoxifenil)-2-oxo-5-(4-pentilfenil)-4-(<i>p</i>-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,01 (s, 1H), 7,31 (d, <i>J</i> = 9,09 Hz, 2H), 6,96 (d, <i>J</i> = 7,74 Hz, 2H), 6,85-6,90 (m, 2H), 6,79-6,84 (m, 4H), 6,76 (d, <i>J</i> = 9,09 Hz, 2H), 3,92 (c, <i>J</i> = 6,96 Hz, 2H), 2,63 (s. a., 1H), 2,45 (t, <i>J</i> = 7,40 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,64-1,87 (m, 6H), 1,46 (quin, <i>J</i> = 7,32 Hz, 2H), 1,36 (s. a., 2H), 1,18-1,30 (m, 5H), 1,04-1,13 (m, 2H), 0,80 (t, <i>J</i> = 7,24 Hz, 3H). EM(IEN) <i>m/z</i>: 563,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 7

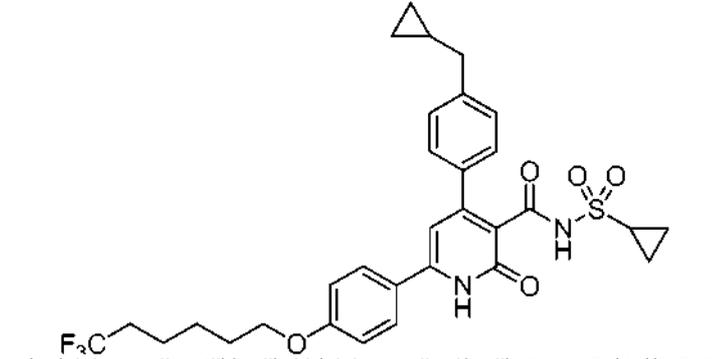
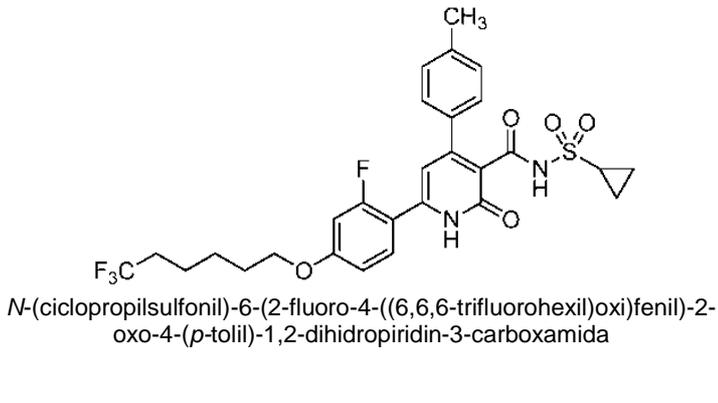
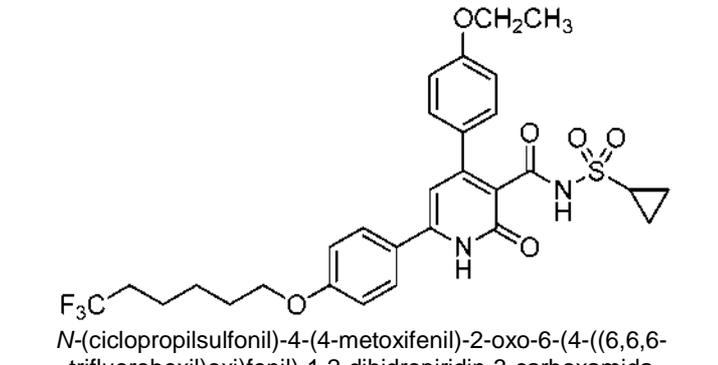
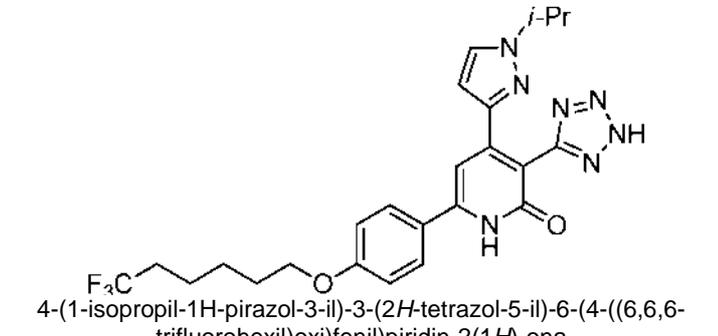
41	 <p><i>N</i>-(4-etocefenil)-6-(1-fluorociclohexil)-2-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,14 (s, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 5,78, 8,25 Hz, 4H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,98 Hz, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 9,08 Hz, 2H), 3,96 (c, <i>J</i> = 7,15 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,96-2,14 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,52-1,73 (m, 6H), 1,29 (t, <i>J</i> = 7,02 Hz, 3H), 1,22-1,37 (m, 1H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 449,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 10
42	 <p><i>N</i>-(4-etocefenil)-4-(5-etilfuran-2-il)-2-oxo-6-(4-pentilfenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,16 (s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 7,02 Hz, 2H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,24 Hz, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> = 7,63 Hz, 2H), 7,05 (s. a., 1H), 6,88 (d, <i>J</i> = 7,93 Hz, 2H), 6,73-6,92 (m, 1H), 6,26 (s. a., 1H), 3,99 (c, <i>J</i> = 6,71 Hz, 2H), 2,63 (t, <i>J</i> = 7,17 Hz, 2H), 1,51-1,66 (m, 2H), 1,18-1,38 (m, 9H), 1,03 (t, <i>J</i> = 7,48 Hz, 3H), 0,86 (t, <i>J</i> = 6,26 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 499,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 5
43	 <p>4-(5-ciclopropiltiofen-2-il)-3-(1<i>H</i>-tetrazol-5-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)piridin-2(1<i>H</i>)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 12,25 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 6,84 (s a, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 4,08 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,39 - 2,19 (m, 2H), 2,15 - 1,97 (m, 1H), 1,79 (p, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,71 - 1,44 (m, 4H), 1,08 - 0,90 (m, 2H), 0,74 - 0,54 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 516,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 1
44	 <p>4-(4-(<i>terc</i>-butil)fenil)-2-oxo-<i>N</i>-fenil-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 12,18 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,60 - 7,50 (m, 5H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,28 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 6,62 (s a, 1H), 4,12 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 2,49 - 2,38 (m, 2H), 2,06 - 1,87 (m, 2H), 1,27 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 549,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 4
45	 <p>4-(4-(<i>terc</i>-butil)fenil)-2-oxo-<i>N</i>-(4-etocefenil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 12,15 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 4H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 6,88 - 6,83 (m, 2H), 6,53 (s a, 1H), 4,14 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 3,99 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,50 - 2,36 (m, 2H), 2,04 - 1,92 (m, 2H), 1,32 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H), 1,29</p>	Ej. 5

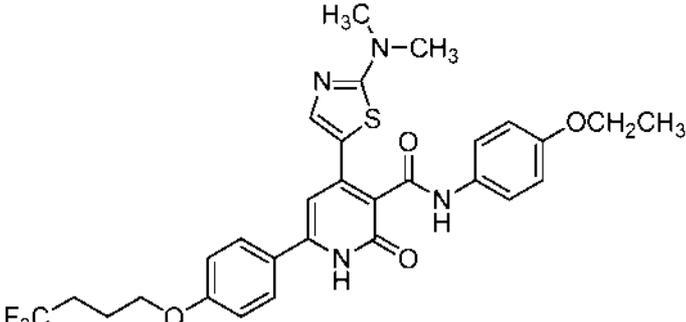
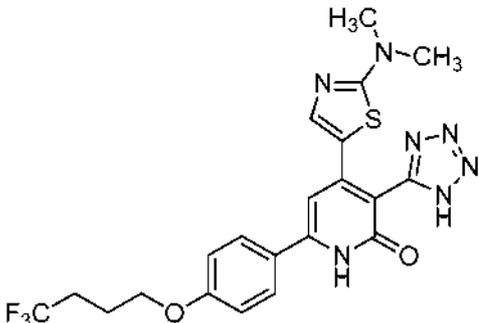
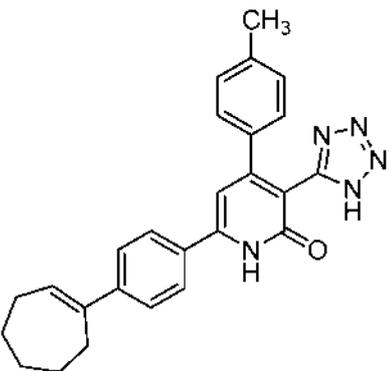
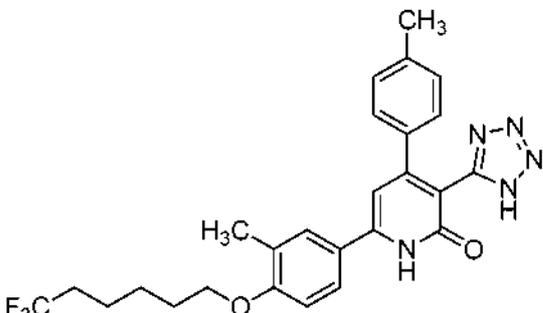
	4-(4-(<i>terc</i> -butil)fenil)- <i>N</i> -(4-etoxifenil)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida	(s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i> : 593,3 (M+H) ⁺ .	
46	 <p>4-(5-ciclopropiltiofen-2-il)-3-(1<i>H</i>-tetrazol-5-il)-6-(4-((5,5,5-trifluoropentil)oxi)fenil)piridin-2(1<i>H</i>)-ona</p>	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,77 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,14 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,74 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 4,14 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,29 (dd, <i>J</i> = 16,0, 11,1 Hz, 2H), 2,07 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,74 (m, 2H), 1,11 - 1,00 (m, 2H), 0,76 - 0,62 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i> : 502,2 (M+H) ⁺ .	Ej. 1
47	 <p>4-(benzo[<i>b</i>]tiofen-2-il)-3-(1<i>H</i>-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)piridin-2(1<i>H</i>)-ona</p>	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,52 (s, 1H), 8,11 - 7,83 (m, 4H), 7,79 (s, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 2H), 7,23-7,08 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 4,17 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 2,51 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 2H), 2,10 - 1,91 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i> : 498,1 (M+H) ⁺ .	Ej. 1
48	 <p>4-(4-(<i>terc</i>-butil)fenil)-3-(1<i>H</i>-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)piridin-2(1<i>H</i>)-ona</p>	RMN ¹ H: δ 12,47 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 7,43-7,29 (m, 2H), 7,15 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,12 - 7,07 (m, 2H), 6,70 (s a, 1H), 4,15 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 2,50 - 2,41 (m, 2H), 2,04 - 1,90 (m, 2H), 1,27 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i> : 498,2 (M+H) ⁺ .	Ej. 1
49	 <p>4-(1-etil-1<i>H</i>-pirazol-3-il)-3-(1<i>H</i>-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)piridin-2(1<i>H</i>)-ona</p>	RMN ¹ H: δ 12,26 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,05 (s a, 1H), 5,86 (s a, 1H), 4,15 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 4,05 (c, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 2,51 - 2,39 (m, 2H), 2,07 - 1,89 (m, 2H), 1,26 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i> : 460,2 (M+H) ⁺ .	Ej. 1
50	 <p>4-(4-(2,6-dimetilfenil)fenil)-3-(1<i>H</i>-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)piridin-2(1<i>H</i>)-ona</p>	RMN ¹ H: δ 12,46 (s, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,18 - 6,99 (m, 4H), 6,82 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 6,70 (s a, 1H), 4,15 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 2,51-2,43 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,03-1,95 (m, 2H). EM(IEN) <i>m/z</i> : 470,1 (M+H) ⁺ .	Ej. 1

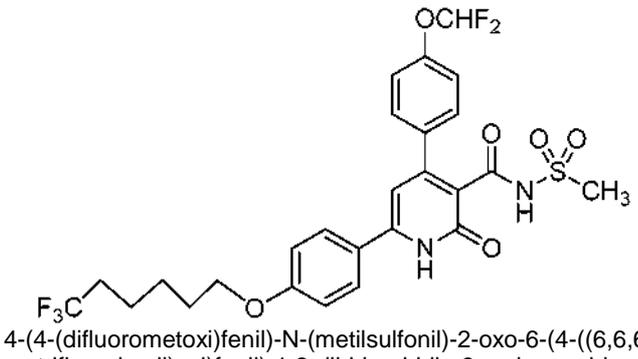
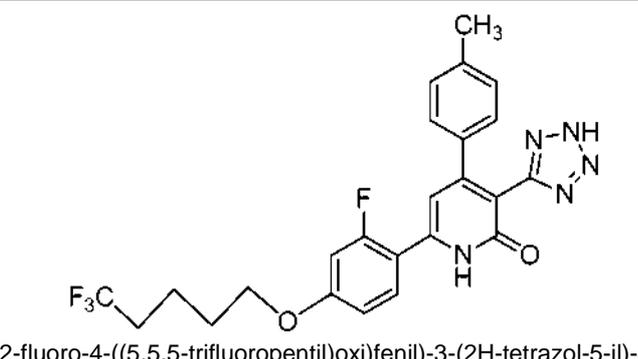
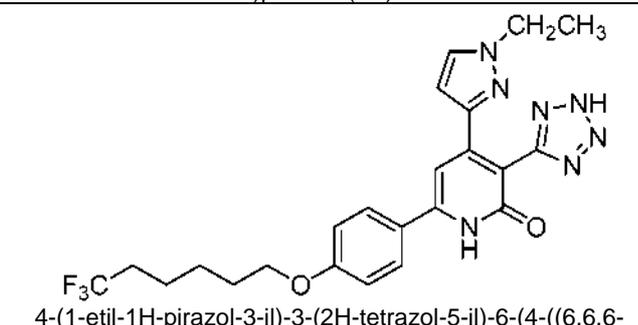
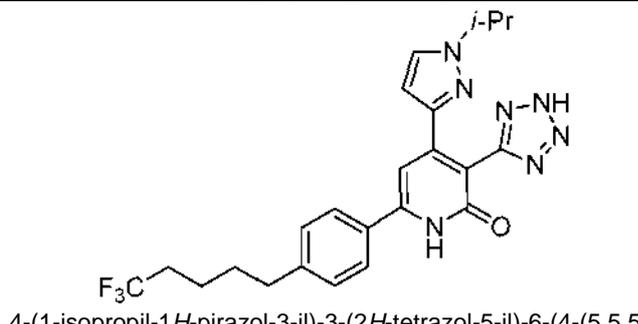
51	<p>4-(3,4-dimetilfenil)-3-(1<i>H</i>-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)piridin-2(1<i>H</i>)-ona</p>  <p>4-(4-(<i>tert</i>-butil)fenil)-<i>N</i>-(4-metoxifenil)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,25 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 10,5, 8,4 Hz, 4H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,88 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 6,59 (s a., 1H), 4,14 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,51 - 2,40 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,30 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 579,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 4
52	 <p>((<i>E</i>)-<i>N</i>-(4-etoxifenil)-2-oxo-6-(4-pentilfenil)-5-(prop-1-en-1-il)-4-(<i>p</i>-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 12,04 (s. a., 1H), 10,05 (s, 1H), 7,29-7,38 (m, 4H), 7,23 (d, <i>J</i> = 7,98 Hz, 2H), 7,10 (c, <i>J</i> = 8,25 Hz, 4H), 6,78 (d, <i>J</i> = 9,08 Hz, 2H), 5,73 (s. a., 1H), 5,13-5,21 (m, 1H), 3,94 (c, <i>J</i> = 7,06 Hz, 2H), 2,60 (t, <i>J</i> = 7,57 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,58 (td, <i>J</i> = 7,43, 14,86 Hz, 2H), 1,21-1,35 (m, 7H), 0,97 (dd, <i>J</i> = 1,65, 6,88 Hz, 3H), 0,86 (t, <i>J</i> = 7,15 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 535,6 (M+H)⁺.</p>	Ej. 7
53	 <p><i>N</i>-(4-etoxifenil)-2-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-6-(1-(6,6,6-trifluorohexil)-1<i>H</i>-pirazol-4-il)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,17 (s. a., 1H), 8,46 (s. a., 1H), 8,15 (s. a., 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,63 Hz, 4H), 7,18 (d, <i>J</i> = 7,02 Hz, 2H), 6,81 (d, <i>J</i> = 7,93 Hz, 2H), 6,56 (s. a., 1H), 4,11 (s. a., 2H), 3,88-4,01 (m, 2H), 2,28 (s. a., 3H), 2,19 (d, <i>J</i> = 7,63 Hz, 2H), 1,80 (s. a., 2H), 1,47 (d, <i>J</i> = 7,02 Hz, 2H), 1,18-1,37 (m, 5H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 553,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 5
54	 <p><i>N</i>-(4-etoxifenil)-6-(1-fluorociclopentil)-2-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 11,71 (s. a., 1H), 10,16 (s. a., 1H), 7,35-7,49 (m, 4H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,98 Hz, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> = 9,08 Hz, 2H), 6,45 (s. a., 1H), 3,96 (c, <i>J</i> = 6,97 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,05-2,26 (m, 4H), 1,86 (d, <i>J</i> = 3,58 Hz, 4H), 1,29 (t, <i>J</i> = 7,02 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 435,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 10

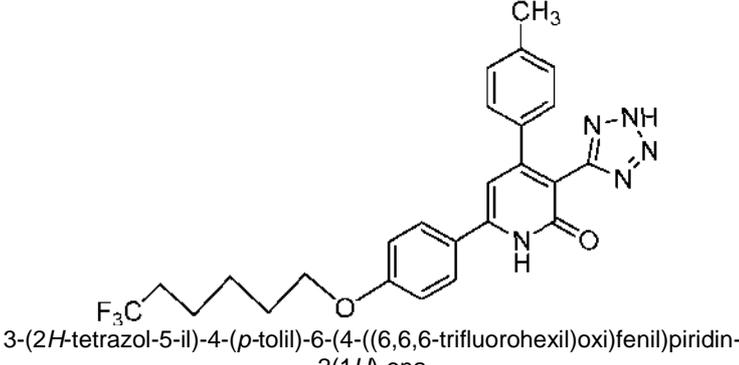
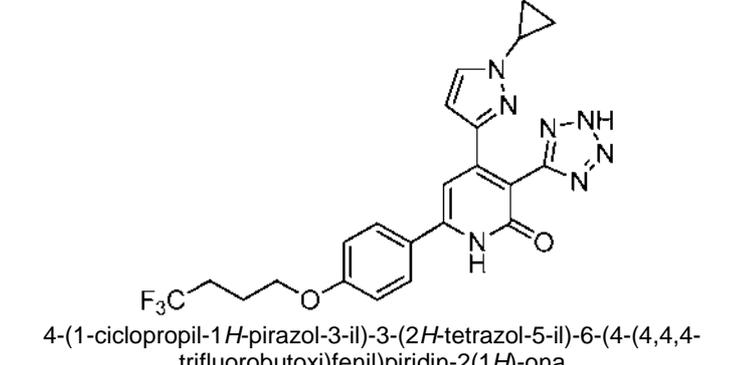
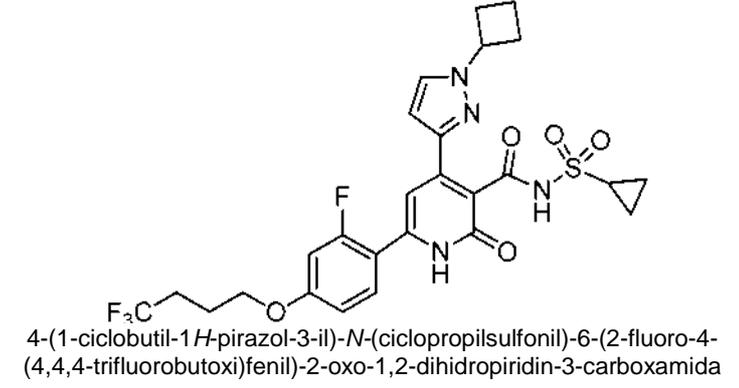
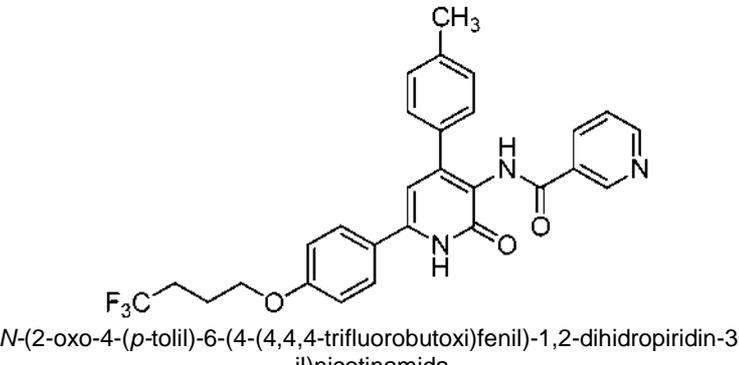
55	 <p><i>N</i>-(metilsulfonyl)-2-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oksi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,80 (d, <i>J</i> = 8,41 Hz, 2H), 7,35 (d, <i>J</i> = 7,74 Hz, 2H), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,08 Hz, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,75 Hz, 2H), 6,59 (s. a., 1H), 4,03 (t, <i>J</i> = 6,23 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,18-2,29 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,42-1,59 (m, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 537,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
56	 <p><i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoi)-2-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oksi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,79 (d, <i>J</i> = 8,08 Hz, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,74 Hz, 2H), 7,26 (d, <i>J</i> = 7,74 Hz, 2H), 7,03 (d, <i>J</i> = 8,41 Hz, 2H), 6,55 (s. a., 1H), 4,04 (t, <i>J</i> = 6,23 Hz, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,19-2,31 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,45-1,61 (m, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 566,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
57	 <p>4-(1-isopropil-1<i>H</i>-pirrol-3-il)-3-(1<i>H</i>-tetrazol-5-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oksi)fenil)piridin-2(1<i>H</i>)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,82 (d, <i>J</i> = 8,41 Hz, 2H), 7,12 (s. a., 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,75 Hz, 2H), 6,83 (s. a., 1H), 6,75 (s. a., 1H), 5,28 (s. a., 1H), 4,18 (td, <i>J</i> = 6,48, 13,30 Hz, 1H), 4,05 (t, <i>J</i> = 6,23 Hz, 2H), 2,17-2,36 (m, 2H), 1,69-1,83 (m, 2H), 1,43-1,63 (m, 4H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,73 Hz, 6H). EM(IEN) <i>m/z</i>: 501,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
58	 <p>6-(3-metil-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(1<i>H</i>-tetrazol-5-il)-4-(<i>p</i>-tolil)piridin-2(1<i>H</i>)-ona</p>	<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 470,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13

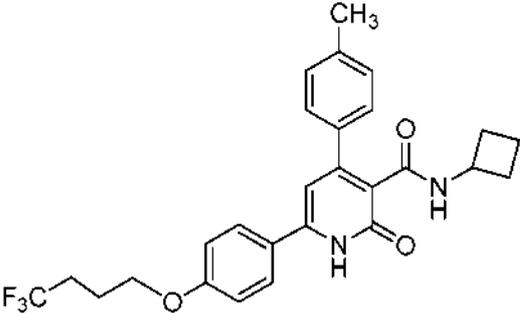
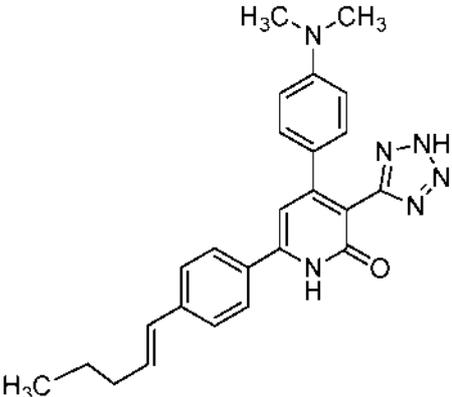
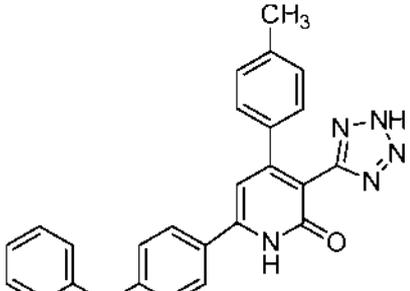
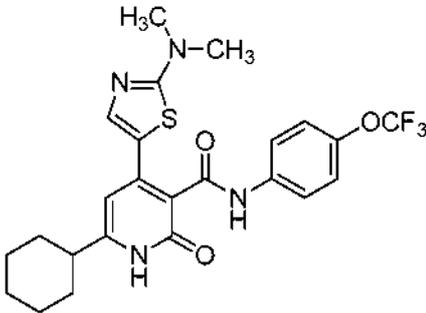
59	 <p>4-(4-(dimetilamino)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oksi)fenil)piridin-2(1H)-ona</p>	EM (IEN) m/z: 513,1 (M+H) ⁺ .	Ej. 13
60	 <p>4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona</p>	RMN ¹ H: δ 7,86 (d, J = 8,41 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 3,37 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,75 Hz, 2H), 6,88 (s. a., 1H), 6,82 (d, J = 3,03 Hz, 1H), 4,13 (t, J = 5,89 Hz, 2H), 2,72 (c, J = 7,41 Hz, 2H), 2,45 (dd, J = 11,11, 16,49 Hz, 2H), 1,88-2,04 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,57 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 476,2 (M+H) ⁺ .	Ej. 13
61	 <p>6-(4-(2-ciclopropiletil)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(p-tolil)piridin-2(1H)-ona</p>	RMN ¹ H: δ 7,80 (d, J = 7,74 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 7,74 Hz, 2H), 7,10-7,17 (m, 2H), 7,00-7,10 (m, 2H), 6,71 (s. a., 1H), 2,73 (t, J = 7,57 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,49 (c, J = 7,07 Hz, 2H), 0,70 (s. a., 1H), 0,40 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 0,06 (d, J = 4,04 Hz, 2H). EM (IEN) m/z: 398,2 (M+H) ⁺ .	Ej. 13
62	 <p>3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(p-tolil)-6-(5-(7,7,7-trifluoroheptil)tiazol-2-il)piridin-2(1H)-ona</p>	RMN ¹ H: δ 7,74 (s, 1H), 7,48 (s. a., 1H), 7,13 (d, J = 7,74 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 7,74 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,24 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,11-2,23 (m, 2H), 1,57-1,69 (m, 2H), 1,45 (s. a., 2H), 1,35 (s a, 4H). EM (IEN) m/z: 489,2 (M+H) ⁺ .	Ej. 13

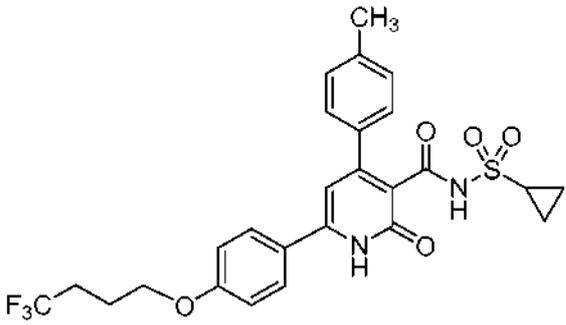
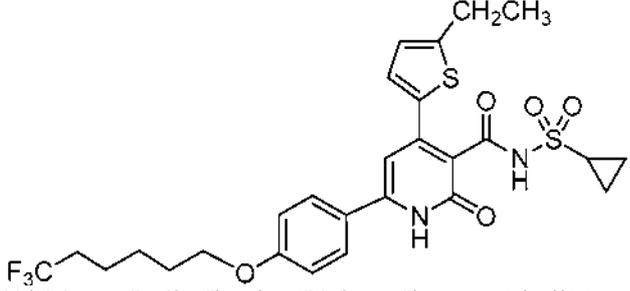
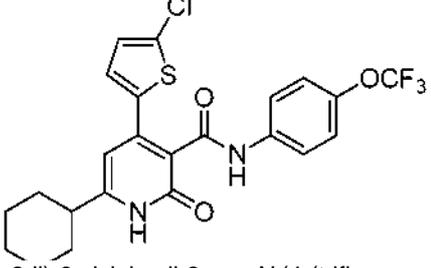
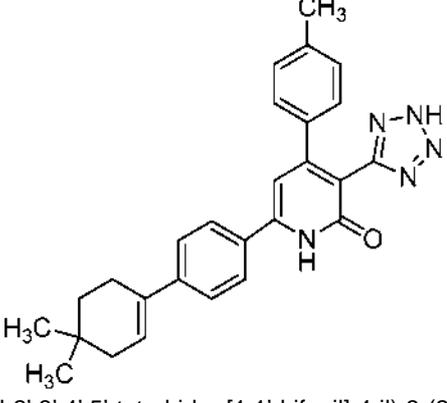
63	 <p>4-(4-(6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-N-(ciclopropilsulfonil)-2-oxo-6-(4-((6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,78 (d, J = 7,41 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 7,40 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 8,08 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 8,75 Hz, 2H), 6,59 (s. a., 1H), 4,01 (t, J = 6,23 Hz, 2H), 2,22 (s. a., 2H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,50 (s. a., 6H), 1,10-1,26 (m, 1H), 0,96 (s. a., 5H), 0,38-0,48 (m, 2H), 0,11-0,22 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 603,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
64	 <p>N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluoro-4-((6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-2-oxo-4-(p-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 12,33 (s. a., 1H), 12,18 (s. a., 1H), 7,62 (s. a., 1H), 7,37 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 7,98 Hz, 2H), 6,98 (dd, J = 2,20, 12,93 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 2,34, 8,67 Hz, 1H), 6,42 (s. a., 1H), 4,06 (t, J = 6,46 Hz, 2H), 2,78-2,86 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,21-2,31 (m, 2H), 1,76 (quin, J = 6,88 Hz, 2H), 1,45-1,60 (m, 4H), 0,96-1,06 (m, 4H). EM(IEN) m/z: 581,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
65	 <p>N-(ciclopropilsulfonil)-4-(4-metoxifenil)-2-oxo-6-(4-((6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,70 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,55 Hz, 2H), 6,54 (s. a., 1H), 3,99 (s. a., 2H), 3,74 (s, 3H), 2,17 (s. a., 2H), 1,71 (s. a., 2H), 1,47 (d, J = 7,02 Hz, 4H), 1,20 (s. a., 1H), 0,93 (s. a., 4H). EM (IEN) m/z: 579,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
66	 <p>4-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(4-((6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,84 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 2,48 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,04 (s. a., 1H), 6,06 (s. a., 1H), 4,37 (td, J = 6,71, 13,27 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 6,33 Hz, 2H), 2,20-2,33 (m, 2H), 1,78 (quin, J = 6,81 Hz, 2H), 1,47-1,62 (m, 4H), 1,26 (d, J = 6,60 Hz, 6H). EM(IEN) m/z: 502,6 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13

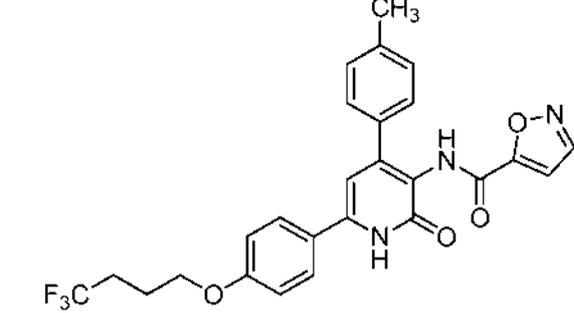
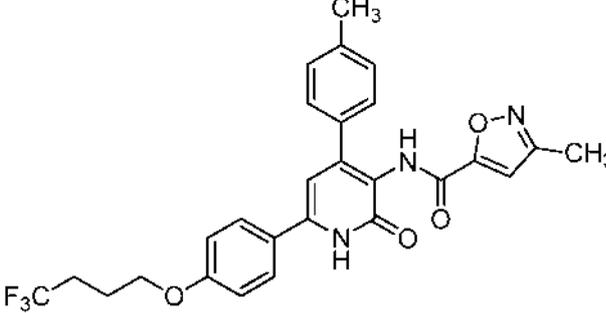
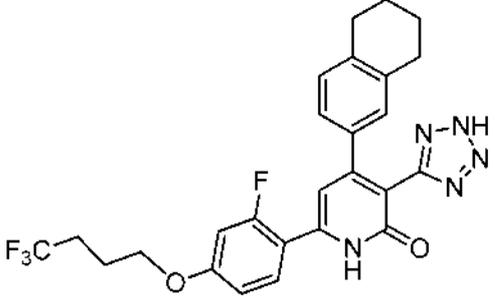
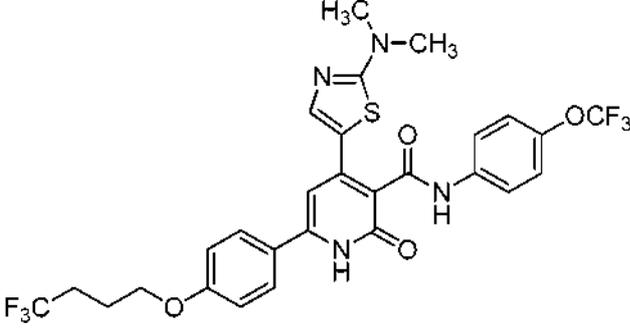
67	 <p>4-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-N-(4-etoxifenil)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,32 (s, 1H), 7,68-7,84 (m, 3H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,55 Hz, 2H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,24 Hz, 2H), 6,91 (d, <i>J</i> = 8,54 Hz, 2H), 6,68 (s. a., 1H), 4,12 (t, <i>J</i> = 5,95 Hz, 2H), 4,01 (c, <i>J</i> = 6,71 Hz, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,45 (dd, <i>J</i> = 10,53, 16,94 Hz, 2H), 1,92-2,03 (m, 2H), 1,32 (t, <i>J</i> = 6,87 Hz, 3H). EM(IEN) <i>m/z</i>: 587,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 8
68	 <p>4-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona, TFA</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,86 (d, <i>J</i> = 8,53 Hz, 2H), 7,73 (s. a., 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2H), 6,90 (s. a., 1H), 4,14 (t, <i>J</i> = 6,05 Hz, 2H), 2,97 (s, 6H), 2,40-2,47 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 492,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 1
69	 <p>6-(4-(ciclohept-1-en-1-il)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(p-tolil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (s. a., 2H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,58 Hz, 2H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,03-7,11 (m, 2H), 6,69 (s. a., 1H), 6,25 (t, <i>J</i> = 6,71 Hz, 1H), 2,58-2,64 (m, 2H), 2,30-2,35 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,81 (d, <i>J</i> = 5,28 Hz, 2H), 1,62 (d, <i>J</i> = 4,84 Hz, 2H), 1,53 (s. a., 2H). EM(IEN) <i>m/z</i>: 424,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
70	 <p>6-(3-metil-4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(p-tolil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,64-7,74 (m, 2H), 7,09-7,14 (m, 2H), 6,99-7,07 (m, 3H), 6,65 (s. a., 1H), 4,04 (t, <i>J</i> = 6,26 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,21-2,25 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,46-1,60 (m, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 498,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13

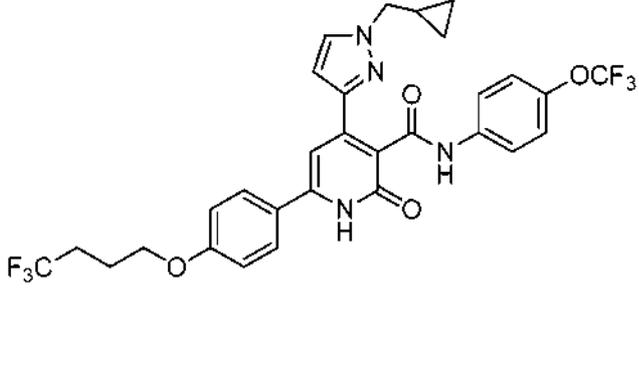
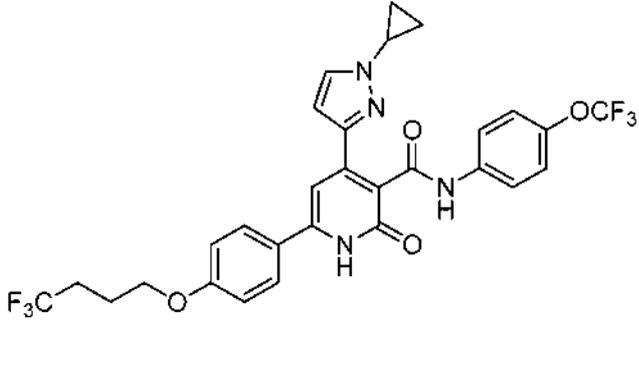
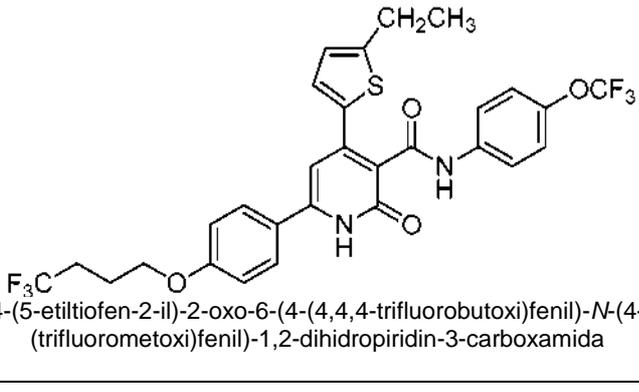
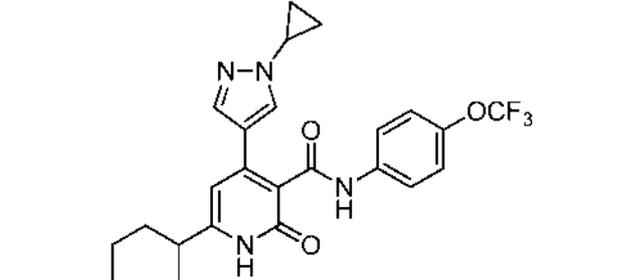
71	 <p>4-(4-(difluorometoxi)fenil)-N-(metilsulfonyl)-2-oxo-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oksi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,86 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,32 (t, <i>J</i> = 73,9 Hz, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,43 - 2,06 (m, 2H), 1,92 - 1,68 (m, 2H), 1,69 - 1,44 (m, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i> 589,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
72	 <p>6-(2-fluoro-4-((5,5,5-trifluoropentil)oksi)fenil)-3-(2H-tetrazol-5-il)-4-(<i>p</i>-tolil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,64 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 6,98 (dd, <i>J</i> = 12,9, 2,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,07 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 2,38-2,22 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,90 - 1,72 (m, 2H), 1,70 - 1,55 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i> 488,6 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
73	 <p>4-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oksi)fenil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,88 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,08 (m, 3H), 5,83 (s, 1H), 4,21 - 4,02 (m, 4H), 2,43 - 2,15 (m, 2H), 1,93 - 1,71 (m, 2H), 1,70 - 1,49 (m, 4H), 1,33 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i> 488,6 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
74	 <p>4-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,77 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 7,66 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,49-4,28 (m, 1H), 2,68 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,36 - 2,14 (m, 2H), 1,82 - 1,60 (m, 2H), 1,58 - 1,42 (m, 2H), 1,24 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H). EM (IEN) <i>m/z</i> 472,6 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13

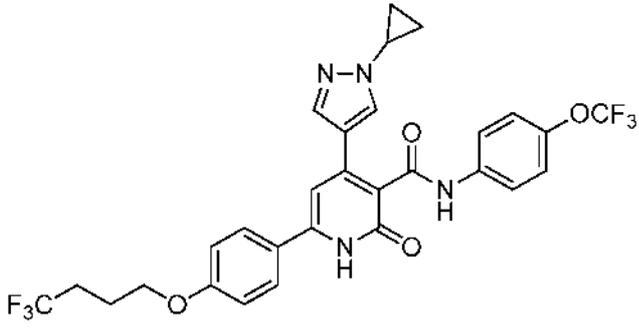
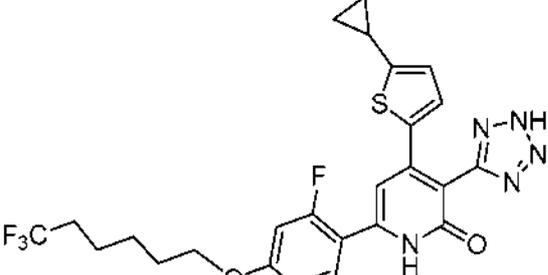
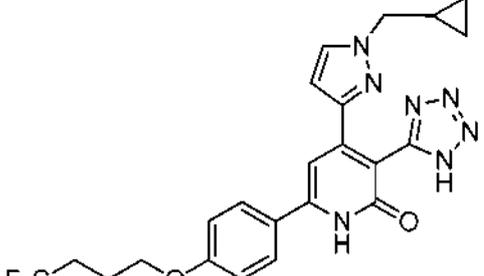
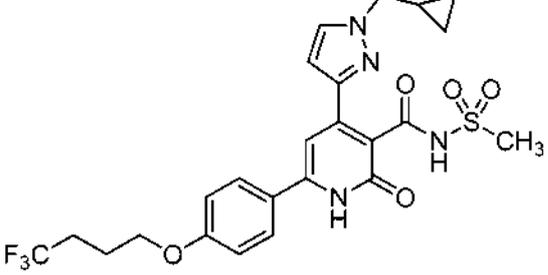
75	 <p>3-(2H-tetrazol-5-yl)-4-(p-tolil)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,17 - 7,11 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 4,12 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,40-2,27 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,90 - 1,74 (m, 2H), 1,74 - 1,50 (m, 4H). EM (IEN) m/z: 484,6 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
76	 <p>4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,64-3,60 (m, 1H), 2,46 - 2,36 (m, 2H), 2,03 - 1,88 (m, 2H), 0,93 - 0,72 (m, 4H). EM (IEN) m/z: 472,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
77	 <p>4-(1-ciclobutil-1H-pirazol-3-il)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 12,6, 2,4 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (s a, 1H), 6,74 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,93 (c, J = 8,3 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,55 - 2,32 (m, 6H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,95 - 1,73 (m, 2H), 1,20 (t, J = 6,0 Hz, 4H). EM (IEN) m/z: 583,6 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
78	 <p>N-(2-oxo-4-(p-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-il)nicotinamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 9,73 (s, 1H), 8,96 (s. a., 1H), 8,70 (d, J = 4,27 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,55 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 5,04, 7,78 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 6,53 (s. a., 1H), 4,10 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 2,37-2,46 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,90-2,01 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 508,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 15

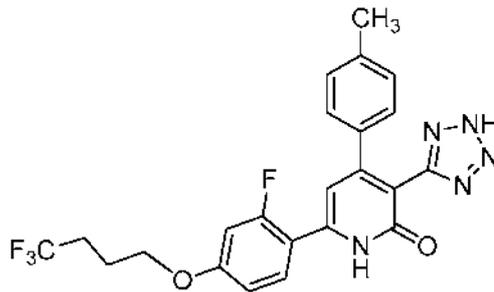
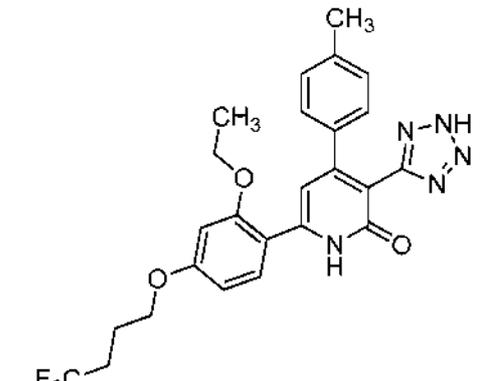
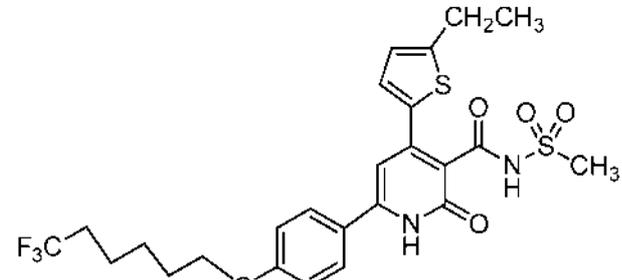
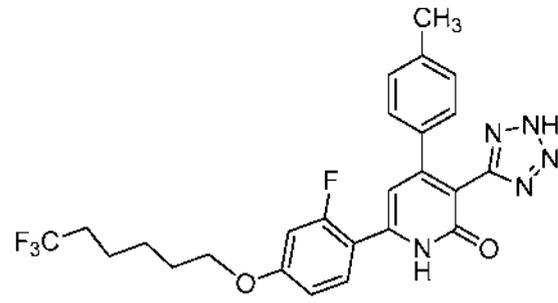
79	 <p><i>N</i>-ciclobutil-2-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 8,41 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 4,10 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 2,48 - 2,36 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 2,00 - 1,92 (m, 2H), 1,82 - 1,66 (m, 2H), 1,63 - 1,48 (m, 2H). EM(IEN) <i>m/z</i>: 485,6 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
80	 <p>(<i>E</i>)-4-(4-(dimetilamino)fenil)-6-(4-(pent-1-en-1-il)fenil)-3-(2<i>H</i>-tetrazol-5-il)piridin-2(1<i>H</i>)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,82 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,60-6,55 (m, 2H), 6,51 - 6,41 (m, 2H), 2,89 (s, 6H), 2,24 - 2,12 (m, 2H), 1,58 - 1,37 (m, 2H), 0,92 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 427,6 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
81	 <p>6-(4-bencilfenil)-3-(2<i>H</i>-tetrazol-5-il)-4-(<i>p</i>-tolil)piridin-2(1<i>H</i>)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,80 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,34 - 7,24 (m, 4H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 7,06 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 2,26 (s, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 420,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
82	 <p>6-ciclohexil-4-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-oxo-<i>N</i>-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, TFA</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,88 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 9,02 Hz, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 8,36 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,34 (s, 6H), 2,53-2,66 (m, 1H), 1,86-2,02 (m, 4H), 1,76 (d, <i>J</i> = 12,54 Hz, 2H), 1,20-1,57 (m, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 507,6 (M+H)⁺.</p>	Ej. 5

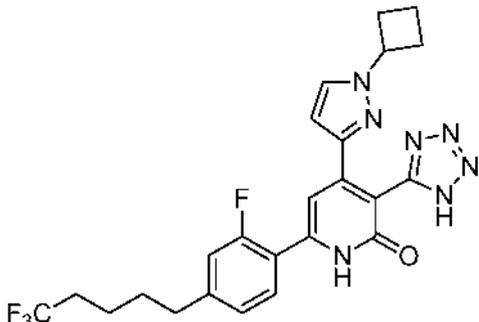
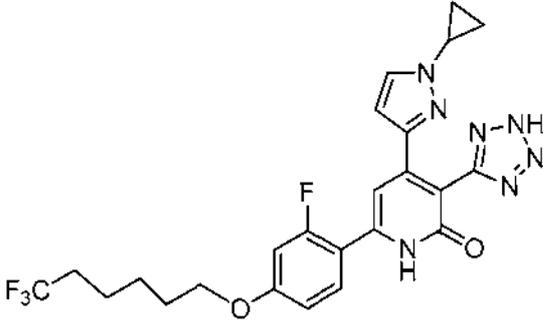
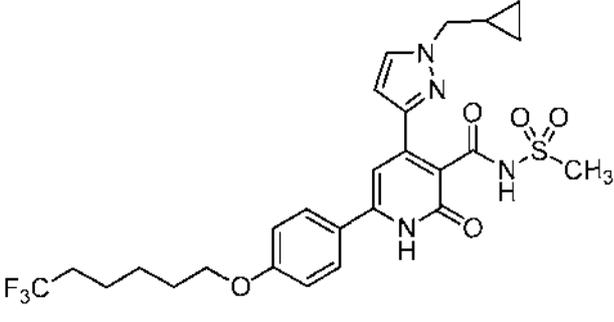
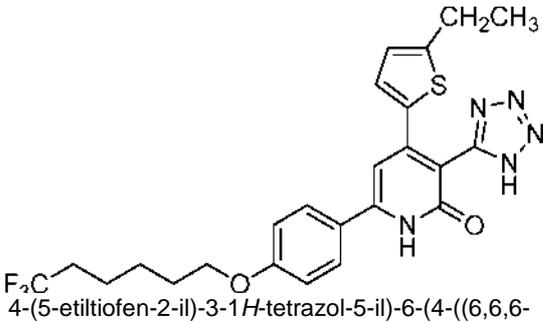
83	 <p><i>N</i>-(ciclopropilsulfonil)-2-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,81 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,24 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,10 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,01 - 1,86 (m, 2H), 1,07 - 0,90 (m, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 535,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
84	 <p><i>N</i>-(ciclopropilsulfonil)-4-(5-etiltiofen-2-il)-2-oxo-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 12,12 (s, 2H), 7,79 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 2H), 6,94 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,99 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 2,86 (c, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,38 - 2,20 (m, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,64 - 1,39 (m, 4H), 1,27 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 1,19 - 1,02 (m, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 583,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
85	 <p>4-(5-clorotiofen-2-il)-6-ciclohexil-2-oxo-<i>N</i>-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,03-11,51 (m, 1H), 10,41 (s. a., 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 9,02 Hz, 2H), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,36 Hz, 2H), 7,06 (d, <i>J</i> = 3,96 Hz, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 3,74 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 2,50 (t, <i>J</i> = 11,66 Hz, 1H), 1,95 (d, <i>J</i> = 11,66 Hz, 2H), 1,83 (d, <i>J</i> = 12,76 Hz, 2H), 1,65-1,72 (m, 1H), 1,38-1,51 (m, 2H), 1,14-1,36 (m, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 497,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 5
86	 <p>6-(4',4'-dimetil-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-4-(<i>p</i>-tolil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,91 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,15 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,41 - 6,28 (m, 1H), 2,54 - 2,43 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,13 - 2,04 (m, 2H), 1,57 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 1,02 (s, 6H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 438,6 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13

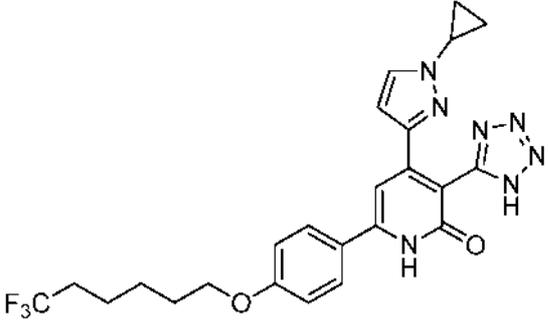
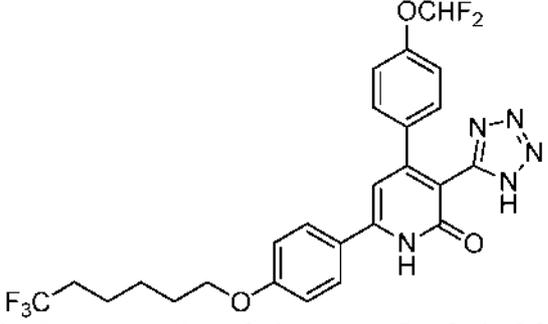
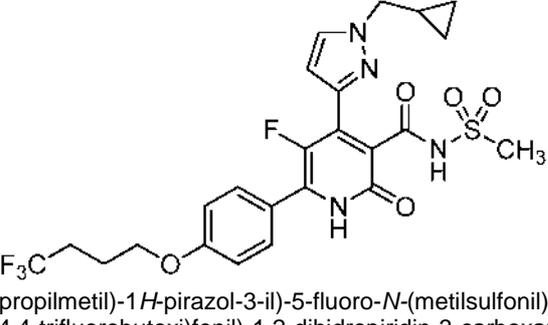
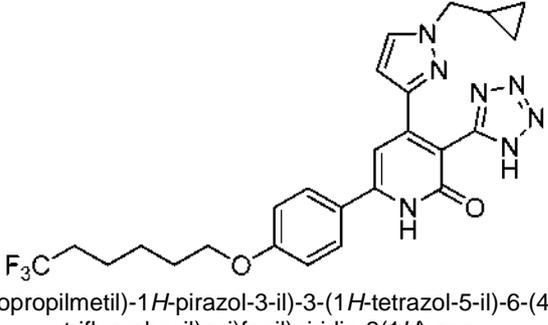
87	 <p><i>N</i>-(2-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-il)isoxazol-5-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,01 (s. a., 1H), 8,71 (s, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,55 Hz, 2H), 7,42 (d, <i>J</i> = 7,63 Hz, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 7,93 Hz, 2H), 7,08 (s. a., 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8,55 Hz, 2H), 6,51 (s. a., 1H), 4,10 (t, <i>J</i> = 6,10 Hz, 2H), 2,34-2,48 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,86-2,01 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 498,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 15
88	 <p>3-metil-<i>N</i>-(2-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-il)isoxazol-5-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 9,92 (s. a., 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 8,55 Hz, 2H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,93 Hz, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,93 Hz, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8,54 Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,50 (s. a., 1H), 4,10 (t, <i>J</i> = 6,10 Hz, 2H), 2,35-2,48 (m, 2H), 2,29 (s. a., 3H), 1,87-2,00 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 512,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 15
89	 <p>6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-3-(2<i>H</i>-tetrazol-5-il)piridin-2(1<i>H</i>)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,67 (t, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 3H), 6,75 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,12 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 2,71 - 2,55 (m, 4H), 2,42 (c, <i>J</i> = 10,5, 10,0 Hz, 2H), 1,99 - 1,92 (m, 2H), 1,68 (s, 4H). EM(IEN) <i>m/z</i>: 514,6 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
90	 <p>4-(2-(dimetilamino)tiazol-5-il)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-<i>N</i>-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida, TFA</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,75 (s. a., 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (d, <i>J</i> = 7,92 Hz, 2H), 7,56 (d, <i>J</i> = 9,02 Hz, 2H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,36 Hz, 2H), 6,92 (d, <i>J</i> = 8,36 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,94 (t, <i>J</i> = 5,94 Hz, 2H), 3,21 (s, 6H), 2,23-2,39 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 627,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 5

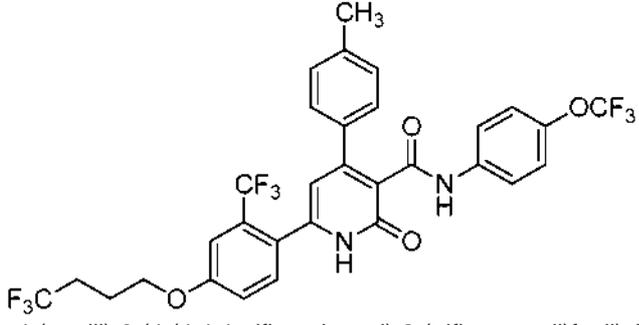
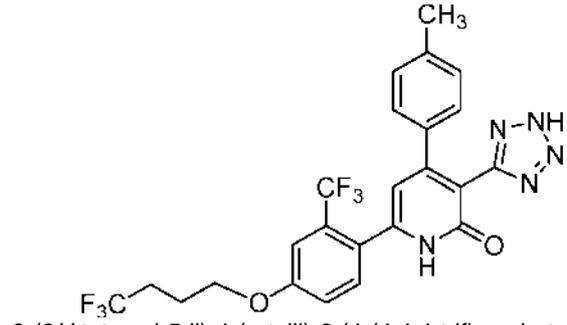
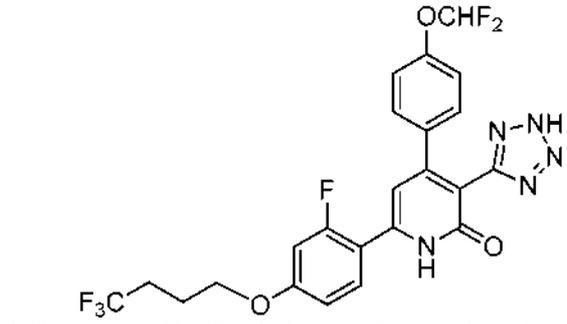
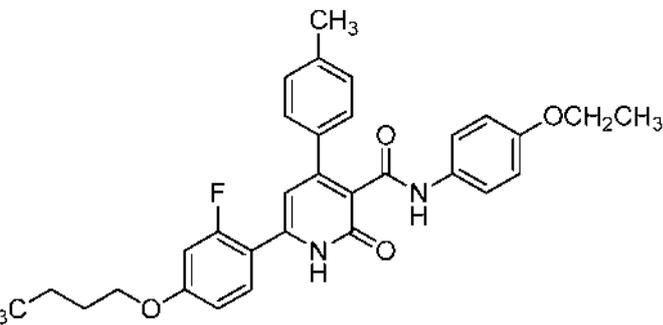
91	 <p>4-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,54 (s, 1H), 7,69-7,83 (m, 5H), 7,33 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,55 Hz, 2H), 7,00 (s. a., 1H), 6,61 (s, 1H), 4,12 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 2,36-2,47 (m, 2H), 1,91-2,02 (m, 2H), 1,15 (s. a., 1H), 0,42 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 0,28 (d, J = 4,58 Hz, 2H). EM (IEN) m/z 621,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 5
92	 <p>4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,52 (s, 1H), 7,74-7,84 (m, 5H), 7,33 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,55 Hz, 2H), 6,97 (s. a., 1H), 6,61 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 4,12 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 3,73 (td, J = 3,51, 7,02 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 11,44, 16,33 Hz, 2H), 1,93-2,01 (m, 2H), 0,94 (d, J = 3,36 Hz, 2H), 0,87 (d, J = 5,80 Hz, 2H). EM(IEN) m/z: 607,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 5
93	 <p>4-(5-etiltiofen-2-il)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,67 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,55 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 3,66 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,55 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 3,36 Hz, 1H), 6,70 (s. a., 1H), 4,12 (t, J = 6,10 Hz, 2H), 2,78 (c, J = 7,32 Hz, 2H), 2,37-2,48 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,48 Hz, 3H). EM(IEN) m/z: 611,0 (M+H)⁺.</p>	Ej. 5
94	 <p>6-ciclohexil-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2-oxo-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,68 (s. a., 1H), 10,55 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,78 (d, J = 9,24 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,58 Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 1,81 (s. a., 3H), 1,69 (d, J = 10,34 Hz, 1H), 1,43-1,59 (m, 3H), 1,19-1,35 (m, 3H), 0,84-1,01 (m, 5H). EM (IEN) m/z: 487,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 5

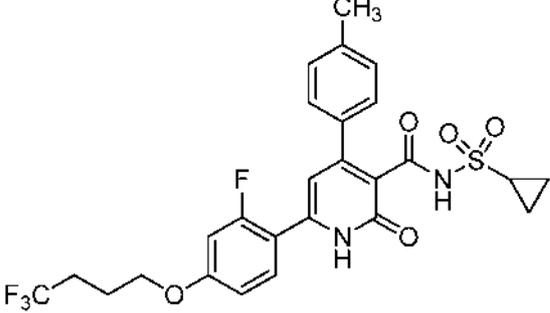
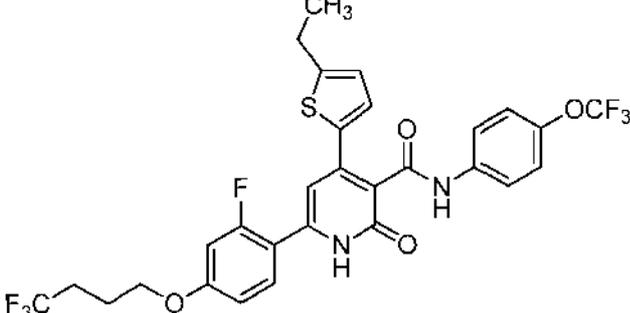
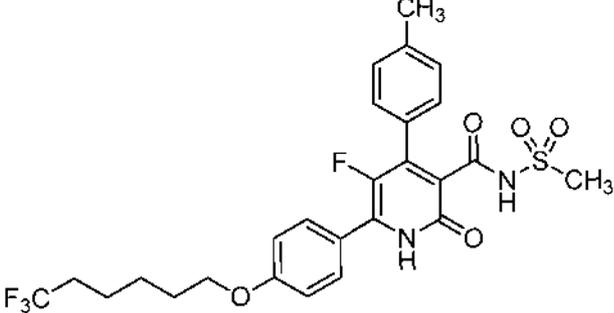
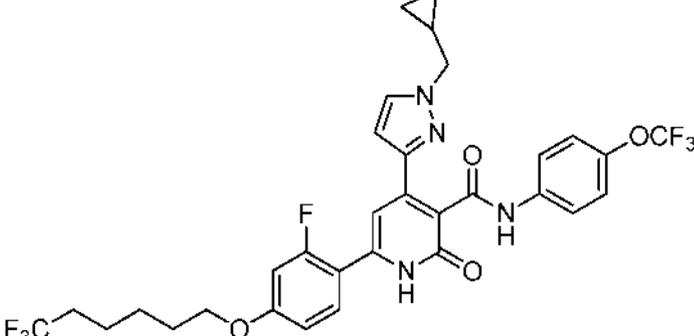
95	 <p>4-(1-(ciclopropil)1H-pirazol-4-il)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,63 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,75-7,86 (m, 4H), 7,72 (s, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 8,55 Hz, 2H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,54 Hz, 2H), 6,81 (s. a., 1H), 4,12 (t, <i>J</i> = 5,95 Hz, 2H), 3,72 (d, <i>J</i> = 3,97 Hz, 1H), 2,37-2,47 (m, 2H), 1,88-2,00 (m, 2H), 0,81-1,04 (m, 4H). EM(IEN) <i>m/z</i>: 607,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 5
96	 <p>4-(5-(ciclopropiltiofen-2-il)-6-(2-fluoro-4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-3-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,70 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, <i>J</i> = 12,8, 2,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,81 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,14 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 2,44 - 2,24 (m, 2H), 2,20 - 2,02 (m, 1H), 1,96 - 1,78 (m, 2H), 1,73 - 1,48 (m, 4H), 1,16 - 0,93 (m, 2H), 0,76 - 0,57 (m, 2H). EM(IEN) <i>m/z</i>: 534,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
97	 <p>4-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,23 (s. a., 1H), 7,83 (s. a., 2H), 7,71 (d, <i>J</i> = 2,42 Hz, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 9,02 Hz, 2H), 7,01 (s. a., 1H), 5,86 (s, 1H), 4,14 (t, <i>J</i> = 6,16 Hz, 2H), 3,87 (d, <i>J</i> = 7,26 Hz, 2H), 2,39-2,48 (m, 2H), 1,92-2,03 (m, 2H), 1,04-1,17 (m, 1H), 0,43-0,51 (m, 2H), 0,24-0,32 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 486,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
98	 <p>4-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-N-(metilsulfonyl)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,05 (s, 2H), 7,90 (d, <i>J</i> = 2,20 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 7,48 Hz, 2H), 7,08 (d, <i>J</i> = 9,02 Hz, 2H), 6,92 (s. a., 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 2,42 Hz, 1H), 4,12 (t, <i>J</i> = 6,16 Hz, 2H), 4,02 (d, <i>J</i> = 7,04 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,37-2,48 (m, 2H), 1,92-2,01 (m, 2H), 1,20-1,32 (m, 1H), 0,50-0,56 (m, 2H), 0,35-0,41 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 539,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13

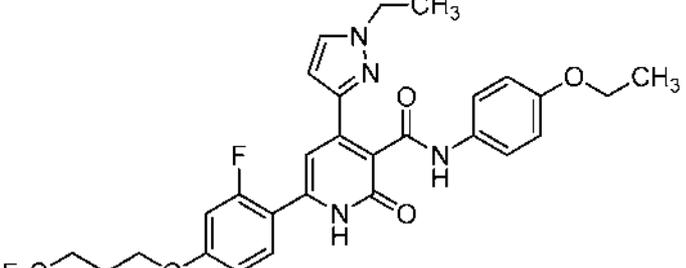
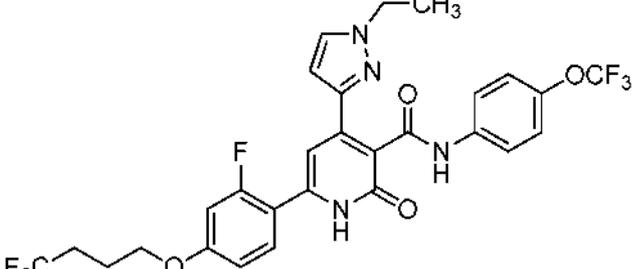
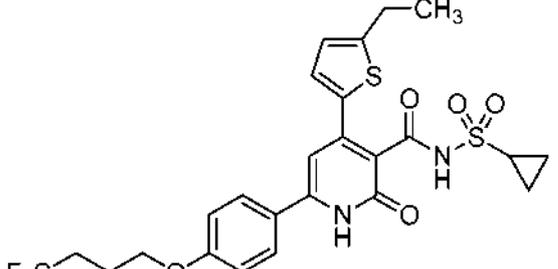
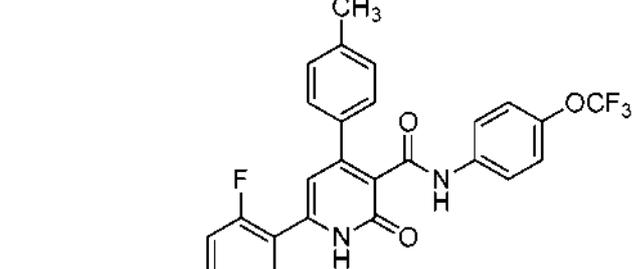
99	 <p>6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(2H-tetrazol-5-il)-4-(p-tolil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,75 (t, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 3H), 7,01 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,21 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,56 - 2,42 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,03 (dc, <i>J</i> = 12,5, 6,4 Hz, 2H). EM(IEN) <i>m/z</i>: 474,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
100	 <p>6-(2-etoxi-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(2H-tetrazol-5-il)-4-(p-tolil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,45 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 6,98 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,16 - 3,96 (m, 4H), 2,42 - 2,30 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,00 - 1,68 (m, 2H), 1,28 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 500,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
101	 <p>4-(5-etiltiofen-2-il)-<i>N</i>-(metilsulfonyl)-2-oxo-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,78 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,37 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,93 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,05 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,86 (c, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,27 (dt, <i>J</i> = 12,9, 8,2 Hz, 2H), 1,83 - 1,68 (m, 2H), 1,65 - 1,42 (m, 4H), 1,26 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H). EM(IEN) <i>m/z</i>: 557,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
102	 <p>6-(2-fluoro-4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-3-(2H-tetrazol-5-il)-4-(p-tolil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,76 (t, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,12 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,06 (d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,14 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 2,40 - 2,28 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,94 - 1,75 (m, 2H), 1,70 - 1,46 (m, 4H). EM(IEN) <i>m/z</i>: 502,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13

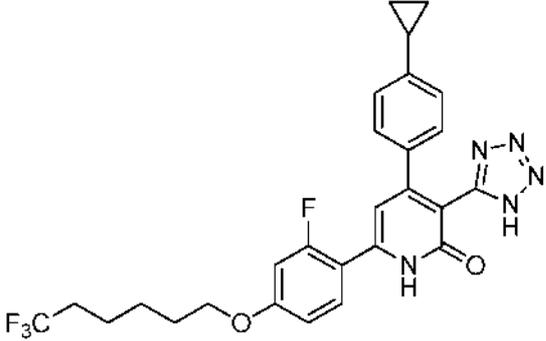
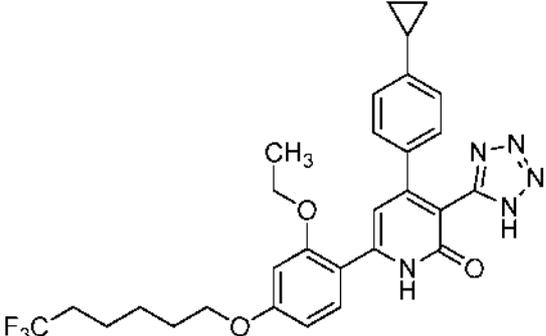
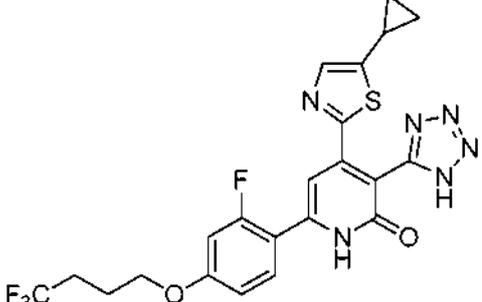
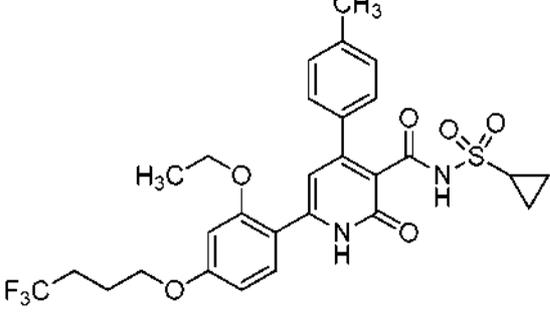
103	 <p>4-(1-ciclobutil-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-3-1H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,72 (s, 1H), 7,58-7,67 (m, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 11,90 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 7,93 Hz, 1H), 6,94 (s. a., 1H), 5,98 (s. a., 1H), 4,72 (quin, <i>J</i> = 7,86 Hz, 1H), 2,71 (t, <i>J</i> = 7,32 Hz, 2H), 2,17-2,37 (m, 6H), 1,70 (t, <i>J</i> = 7,48 Hz, 4H), 1,45-1,56 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 502,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
104	 <p>4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-3-2H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,75 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,63 (t, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,07 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,68 (dt, <i>J</i> = 6,9, 3,6 Hz, 1H), 2,28 (dp, <i>J</i> = 15,6, 4,9, 4,5 Hz, 2H), 1,84 - 1,64 (m, 2H), 1,65 - 1,44 (m, 4H), 0,96 - 0,69 (m, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 518,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
105	 <p>4-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-N-(metilsulfonil)-2-oxo-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 7,02 Hz, 2H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,55 Hz, 2H), 6,93 (s. a., 1H), 6,78 (s. a., 1H), 3,97-4,08 (m, 4H), 2,50 (s. a., 3H), 2,26 (d, <i>J</i> = 8,24 Hz, 2H), 1,71-1,83 (m, 2H), 1,44-1,62 (m, 4H), 1,25 (d, <i>J</i> = 16,78 Hz, 1H), 0,53 (d, <i>J</i> = 7,32 Hz, 2H), 0,38 (d, <i>J</i> = 4,58 Hz, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 567,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
106	 <p>4-(5-etiltiofen-2-il)-3-1H-tetrazol-5-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,86 (d, <i>J</i> = 7,63 Hz, 2H), 7,19 (s. a., 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,24 Hz, 2H), 6,85 (s. a., 1H), 6,82 (s. a., 1H), 4,07 (t, <i>J</i> = 6,10 Hz, 2H), 2,73 (c, <i>J</i> = 7,43 Hz, 2H), 2,26 (d, <i>J</i> = 8,85 Hz, 2H), 1,73-1,82 (m, 2H), 1,46-1,62 (m, 4H), 1,16 (t, <i>J</i> = 7,48 Hz, 3H). EM(IEN) <i>m/z</i>: 504,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13

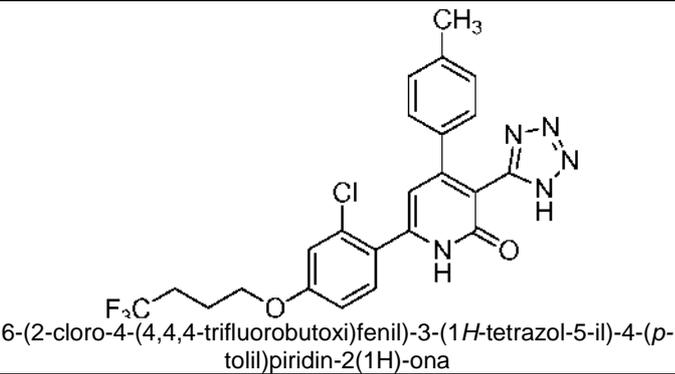
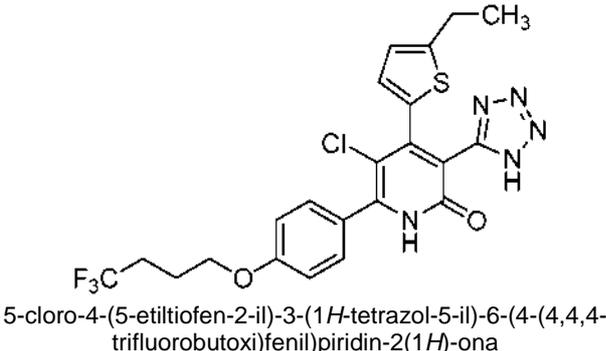
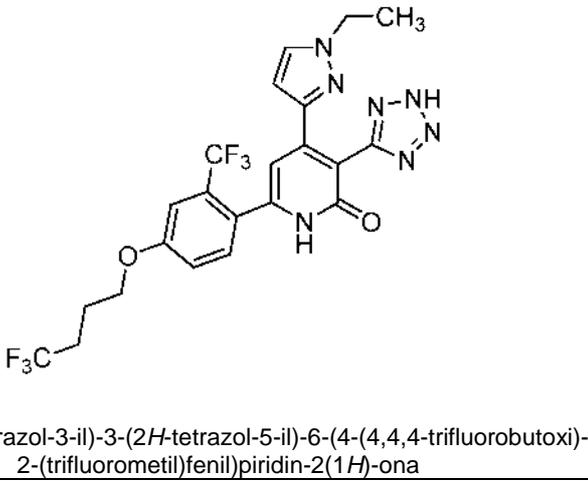
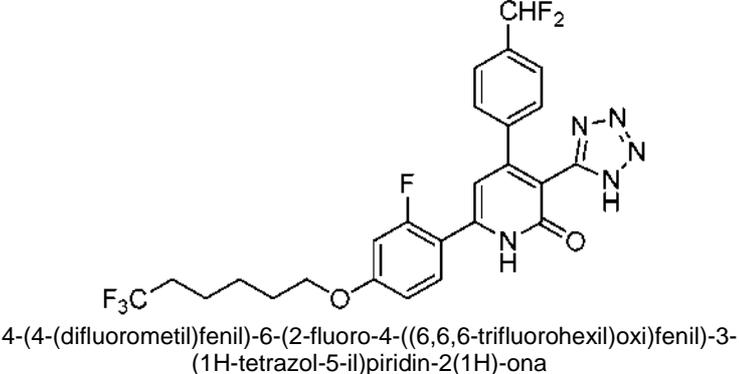
107	 <p>4-(1-(6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenilpiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,83 (s. a., 2H), 7,76 (s, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,24 Hz, 2H), 6,99 (s. a., 1H), 6,05 (s. a., 1H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,26 Hz, 2H), 3,67 (s. a., 1H), 2,26 (d, <i>J</i> = 11,90 Hz, 2H), 1,73-1,83 (m, 2H), 1,45-1,62 (m, 4H), 0,79-0,91 (m, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i> 500,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
108	 <p>4-(4-(6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenilpiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,90 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2H), 7,28-7,46 (m, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,53 Hz, 2H), 7,13 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2H), 7,05 (d, <i>J</i> = 9,08 Hz, 2H), 6,77 (s. a., 1H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,33 Hz, 2H), 2,22-2,33 (m, 2H), 1,77 (quin, <i>J</i> = 6,81 Hz, 2H), 1,45-1,64 (m, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 536,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
109	 <p>4-(1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,87 (s. a., 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 7,93 Hz, 2H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,55 Hz, 2H), 6,56 (s. a., 1H), 4,12 (t, <i>J</i> = 5,95 Hz, 2H), 4,01 (d, <i>J</i> = 6,71 Hz, 2H), 2,50 (s. a., 3H), 2,44 (dd, <i>J</i> = 10,83, 16,63 Hz, 2H), 1,90-2,03 (m, 2H), 1,25 (d, <i>J</i> = 12,21 Hz, 1H), 0,52 (d, <i>J</i> = 7,63 Hz, 2H), 0,37 (d, <i>J</i> = 4,27 Hz, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 490,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 19
110	 <p>4-(1-(6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenilpiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,25 (s. a., 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 7,92 Hz, 2H), 7,72 (d, <i>J</i> = 2,42 Hz, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 9,02 Hz, 2H), 6,94-7,05 (m, 1H), 5,91 (s. a., 1H), 4,07 (t, <i>J</i> = 6,38 Hz, 2H), 3,86 (d, <i>J</i> = 7,04 Hz, 2H), 2,21-2,36 (m, 2H), 1,78 (quin, <i>J</i> = 6,60 Hz, 2H), 1,47-1,62 (m, 4H), 1,04-1,17 (m, 1H), 0,44-0,51 (m, 2H), 0,24-0,31 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 514,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13

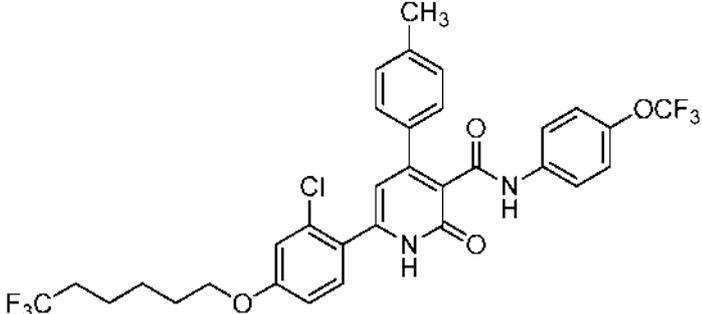
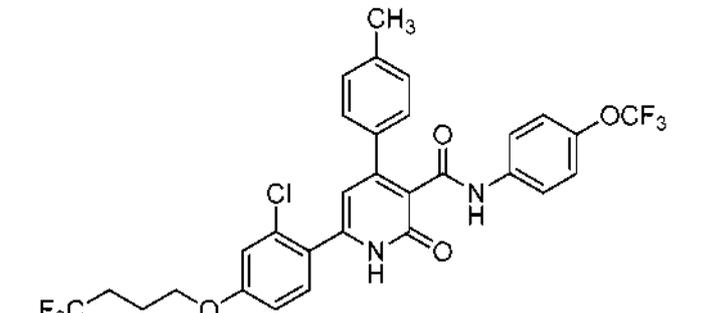
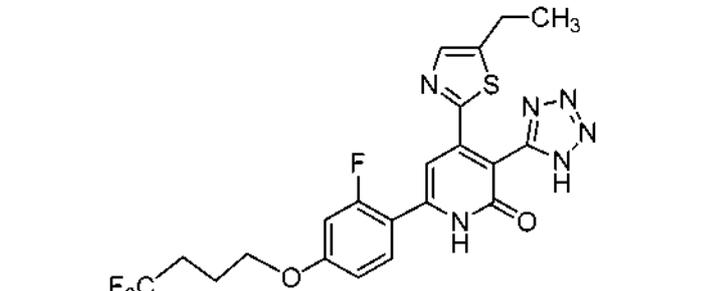
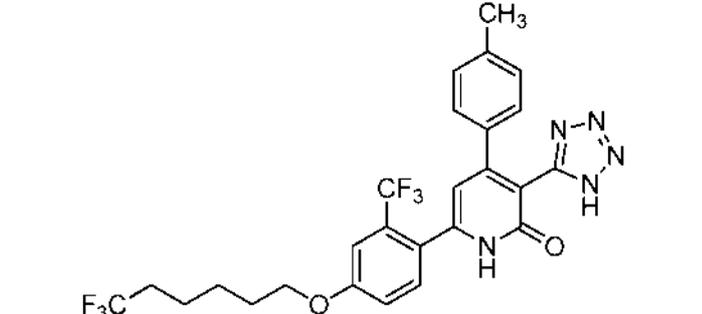
111	 <p>2-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-2-(trifluorometil)fenil)-<i>N</i>-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,60 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,31 (m, 4H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,19 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,18 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 2,48 - 2,38 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,04 - 1,89 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 661,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 5
112	 <p>3-(2<i>H</i>-tetrazol-5-il)-4-(<i>p</i>-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-2-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1<i>H</i>)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,71 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,06 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,26 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 2,55 - 2,45 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,17 - 1,97 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 524,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 1
113	 <p>4-(4-(difluorometoxi)fenil)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(2<i>H</i>-tetrazol-5-il)piridin-2(1<i>H</i>)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,69 (s, 1H), 7,27 (t, <i>J</i> = 73,9 Hz, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,12 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 7,04 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,14 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 2,48 - 2,37 (m, 2H), 2,04 - 1,83 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 526,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 22
114	 <p><i>N</i>-(4-etoxifenil)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-2-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,18 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 4H), 7,20 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 7,00 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 6,82 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,12 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 3,96 (c, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,48 - 2,35 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,96 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 1,29 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 526,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 5

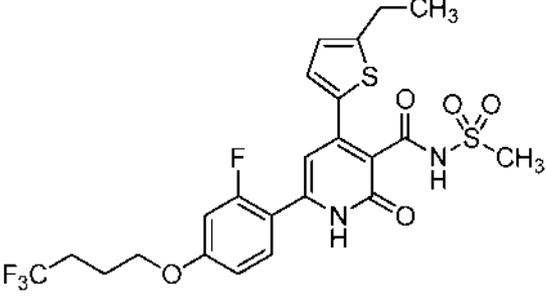
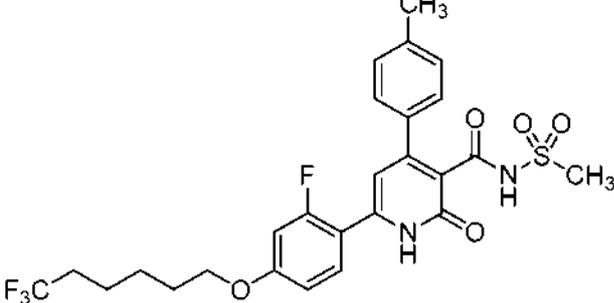
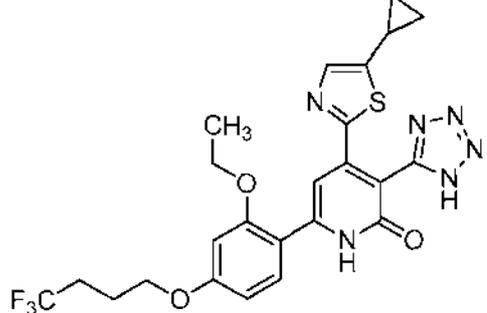
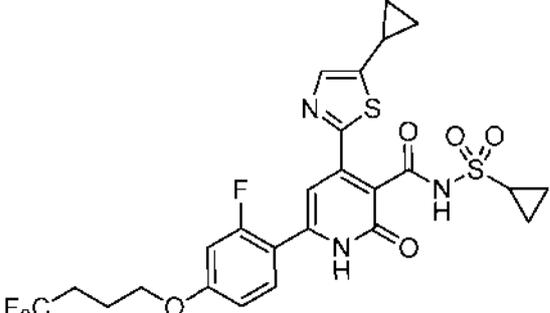
115	 <p>N-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-2-oxo-4-(p-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,57-7,74 (m, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 7,63 Hz, 2H), 7,26 (d, <i>J</i> = 7,93 Hz, 2H), 7,00 (d, <i>J</i> = 13,12 Hz, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> = 8,85 Hz, 1H), 6,42 (s. a., 1H), 4,13 (t, <i>J</i> = 5,95 Hz, 2H), 2,82 (s. a., 1H), 2,38-2,47 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,90-2,00 (m, 2H), 1,00 (d, <i>J</i> = 16,78 Hz, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 553,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
116	 <p>4-(5-etiltiofen-2-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-2-oxo-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,69 (s, 1H), 7,76 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 1H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 6,90 - 6,82 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,13 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 2,78 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,48 - 2,28 (m, 2H), 1,96 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 629,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 11
117	 <p>5-fluoro-N-(metilsulfonil)-2-oxo-4-(p-tolil)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,80 (d, <i>J</i> = 7,63 Hz, 2H), 7,26 (s. a., 4H), 7,05 (d, <i>J</i> = 8,54 Hz, 2H), 4,04 (t, <i>J</i> = 6,10 Hz, 2H), 2,94 (s. a., 3H), 2,35 (s, 3H), 2,20-2,31 (m, 2H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,45-1,60 (m, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 555,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 19
118	 <p>4-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-2-oxo-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,59 (s, 1H), 7,77-7,88 (m, 3H), 7,45-7,61 (m, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,63 Hz, 2H), 6,99 (d, <i>J</i> = 13,12 Hz, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 8,54 Hz, 1H), 6,76-6,87 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,10 Hz, 2H), 3,95 (d, <i>J</i> = 7,02 Hz, 2H), 2,27 (s. a., 2H), 1,73-1,82 (m, 2H), 1,53 (dd, <i>J</i> = 7,17, 14,19 Hz, 4H), 1,15 (s. a., 1H), 0,39-0,56 (m, 2H), 0,23-0,39 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 667,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 5

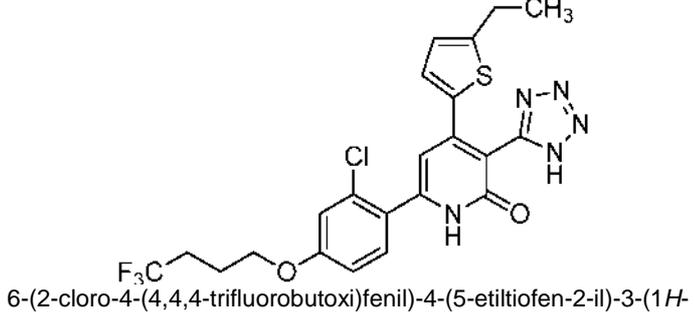
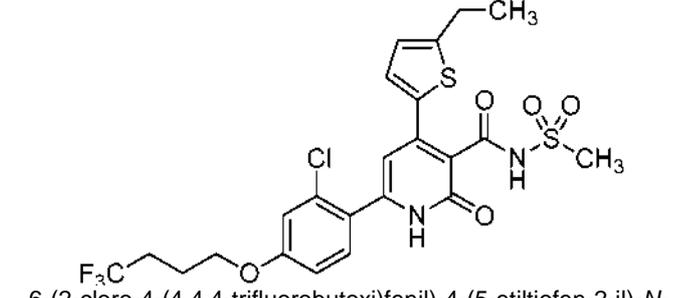
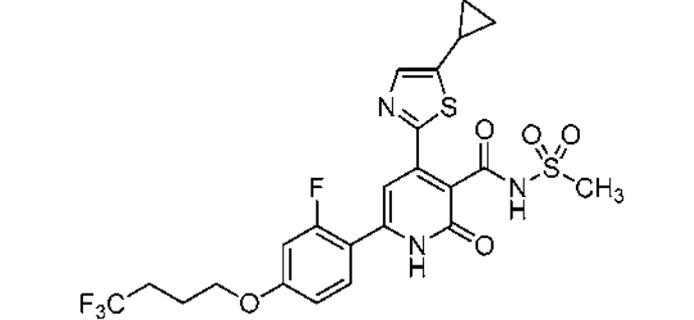
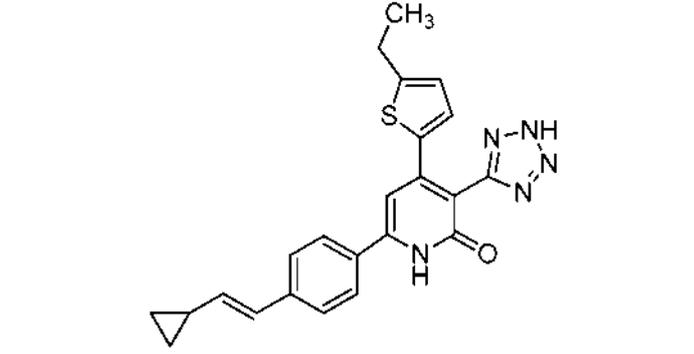
119	 <p><i>N</i>-(4-etoifenil)-4-(1-etil-1<i>H</i>-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,24 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 - 7,48 (m, 3H), 7,10 - 6,81 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 4,26 - 4,08 (m, 4H), 4,00 (c, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,10 - 1,92 (m, 2H), 1,46 - 1,25 (m, 6H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 573,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 5
120	 <p>4-(1-etil-1<i>H</i>-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi) fenil)-2-oxo-<i>N</i>-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,65 (s, 1H), 7,93 - 7,75 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,15 - 6,80 (m, 3H), 6,60 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 4,27 - 4,05 (m, 4H), 2,55 - 2,40 (m, 2H), 2,11 - 1,84 (m, 2H), 1,36 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 613,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 5
121	 <p><i>N</i>-(ciclopropilsulfonil)-4-(5-etiltiofen-2-il)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,79 (d, <i>J</i> = 6,41 Hz, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> = 3,05 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,55 Hz, 2H), 6,94 (s. a., 1H), 6,62 (s. a., 1H), 4,12 (t, <i>J</i> = 6,10 Hz, 2H), 2,99 (s. a., 1H), 2,86 (c, <i>J</i> = 7,32 Hz, 2H), 2,44 (dd, <i>J</i> = 10,99, 16,78 Hz, 2H), 1,91-2,01 (m, 2H), 1,26 (t, <i>J</i> = 7,48 Hz, 3H), 1,02-1,14 (m, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 555,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
122	 <p>6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-2-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-<i>N</i>-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 12,22 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 7,75-7,58 (m, 3H), 7,44 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,29 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 7,01 (dd, <i>J</i> = 13,2, 2,4 Hz, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,14 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,00-1,93 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 609,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 11

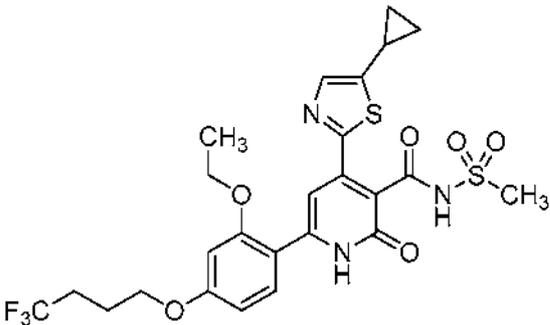
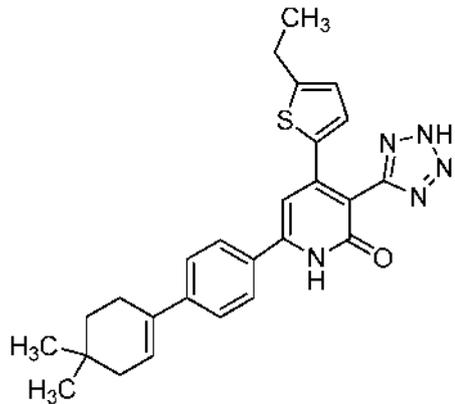
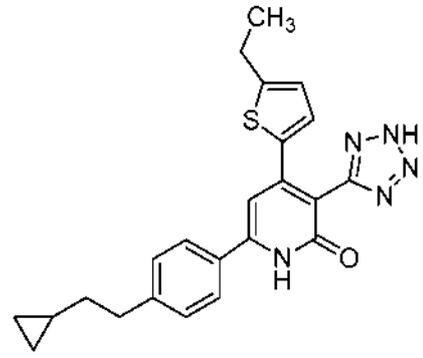
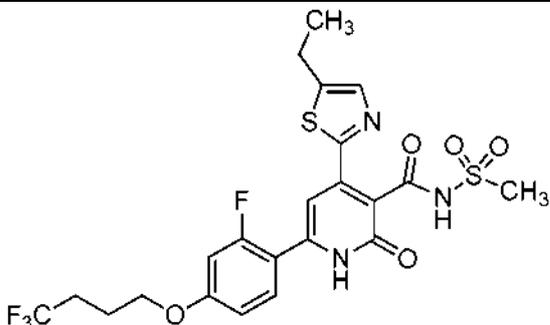
123	 <p>4-(4-ciclopropilfenil)-6-(2-fluoro-4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,60 (t, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 6,95 - 6,85 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,09 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 2,26 - 2,13 (m, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 2H), 1,70 - 1,53 (m, 4H), 1,02 - 0,90 (m, 2H), 0,72 - 0,63 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 528,0 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
124	 <p>4-(4-ciclopropilfenil)-6-(2-etoxi-4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>EM (IEN) <i>m/z</i>: 554,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
125	 <p>4-(5-ciclopropiltiazol-2-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,68 (t, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 2H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 4,14 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,47 - 2,38 (m, 2H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,08 - 0,99 (m, 2H), 0,70 - 0,60 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 507,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 20
126	 <p><i>N</i>-(ciclopropilsulfonil)-6-(2-etoxi-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-2-oxo-4-(<i>p</i>-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,30 (s. a., 1H), 12,05 (s. a., 1H), 7,44 (s. a., 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 5,72 Hz, 2H), 7,25 (d, <i>J</i> = 7,26 Hz, 2H), 6,68 (s. a., 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 8,36 Hz, 1H), 6,36 (s. a., 1H), 4,11 (d, <i>J</i> = 4,84 Hz, 4H), 2,83 (s. a., 1H), 2,45 (s. a., 2H), 2,34 (s. a., 3H), 1,95 (s. a., 2H), 1,28-1,38 (m, 3H), 1,02 (s a, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 579,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13

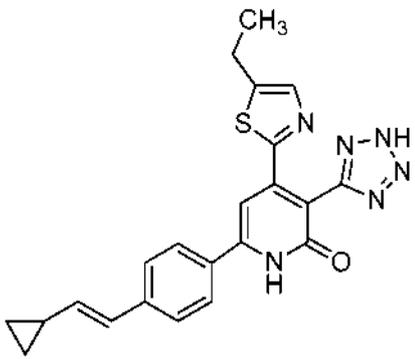
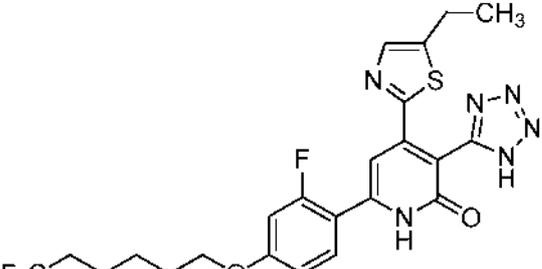
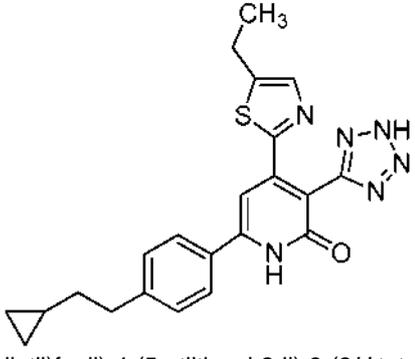
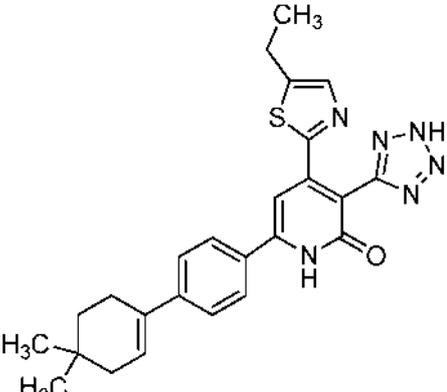
127	 <p>6-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-4-(p-tolil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,14 - 6,97 (m, 5H), 6,41 (s. a., 1H), 4,14 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,44 (dd, J = 17,2, 10,5 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 490,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
128	 <p>5-cloro-4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,61 (d, J = 7,43 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 3,30 Hz, 1H), 6,73 (s. a., 1H), 4,13 (t, J = 5,91 Hz, 2H), 2,75 (c, J = 7,15 Hz, 2H), 2,40-2,48 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,43 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 510,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 19
129	 <p>4-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-2-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,09 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,57 - 2,31 (m, 2H), 2,22 - 2,05 (m, 2H), 1,34 (t, J = 7,3 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 528,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 1
130	 <p>4-(4-(difluorometil)fenil)-6-(2-fluoro-4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,70 (s. a., 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,18 - 6,88 (m, 3H), 6,69 - 6,43 (m, 1H), 4,08 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,33 - 2,21 (m, 2H), 1,77 (quin, J = 6,9 Hz, 2H), 1,60 - 1,44 (m, 4H). EM (IEN) m/z: 538,0 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13

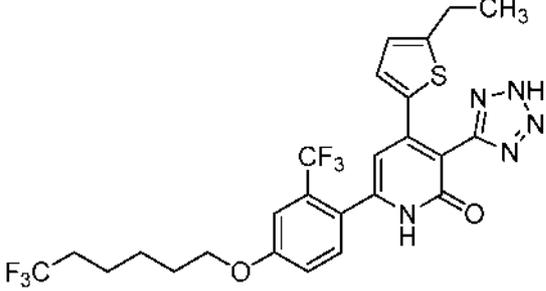
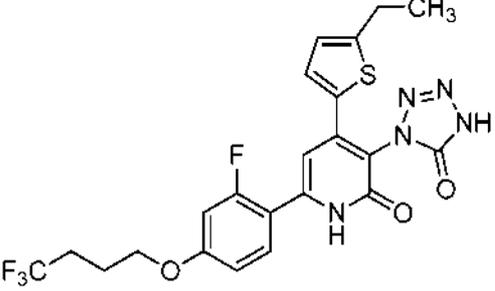
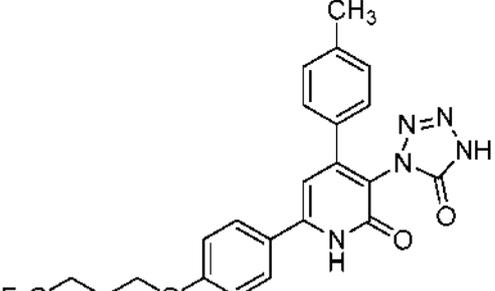
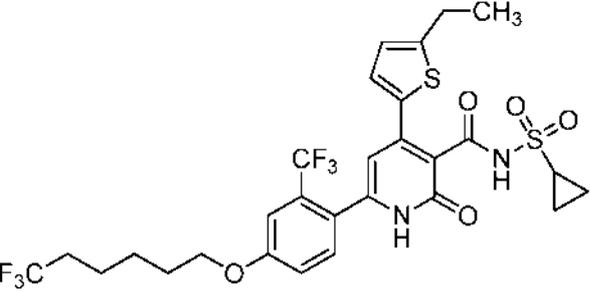
131	 <p>6-(2-cloro-4-((6,6,6-trifluorohexil)oksi)fenil)-2-oxo-4-(p-tolil)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,55 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,63 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,29 (s. a., 1H), 4,03 (t, J = 6,10 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,15-2,29 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,39-1,58 (m, 4H). EM (IEN) m/z: 563,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 5
132	 <p>6-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-2-oxo-4-(p-tolil)-N-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 10,61 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,32 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,15-7,23 (m, 3H), 7,05 (d, J = 8,55 Hz, 1H), 6,29 (s. a., 1H), 4,13 (t, J = 5,95 Hz, 2H), 2,43 (dd, J = 10,68, 17,09 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,95 (d, J = 6,41 Hz, 2H). EM (IEN) m/z: 625,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 5
133	 <p>4-(5-etiltiazol-2-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,63 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,75-7,65 (sa, 1H), 7,08 (dd, J = 12,9, 2,4 Hz, 1H), 7,03 - 6,91 (m, 2H), 4,17 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,83 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,51 - 2,35 (m, 2H), 2,09 - 1,87 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 495,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 20
134	 <p>3-(2H-tetrazol-5-il)-4-(p-tolil)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oksi)-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 12,59 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 2H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,14 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,34 - 2,17 (m, 2H), 1,88 - 1,72 (m, 2H), 1,66 - 1,40 (m, 4H). EM (IEN) m/z: 552,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 2

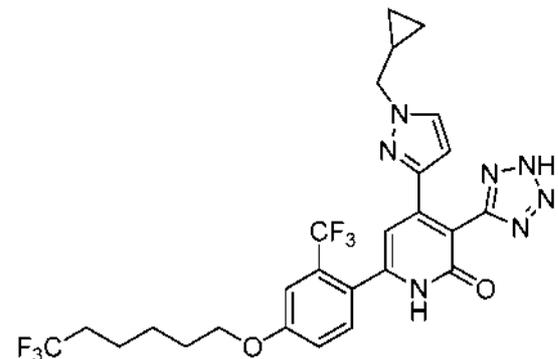
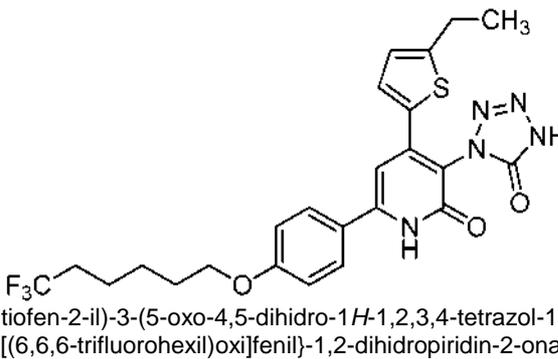
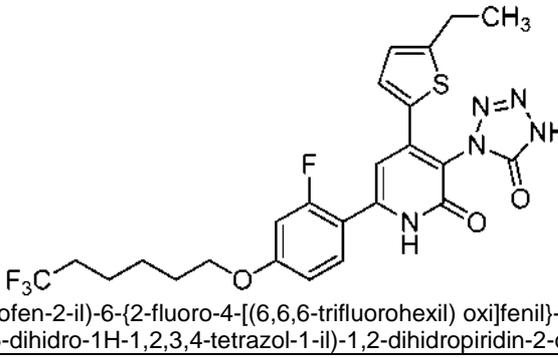
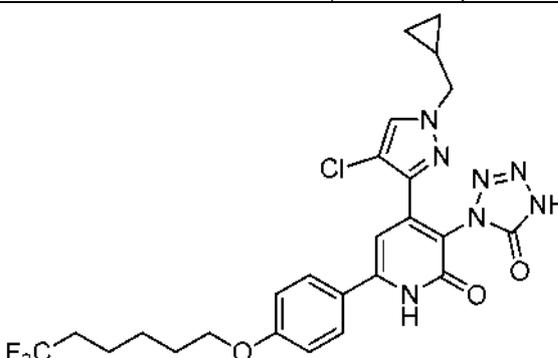
135	 <p>4-(5-ethylthiophen-2-yl)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi) fenil)-N-(metilsulfonyl)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,60 (s. a., 1H), 7,34 (d, J = 3,36 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 12,82 Hz, 1H), 6,86-6,95 (m, 2H), 6,52 (s. a., 1H), 4,12 (t, J = 6,10 Hz, 2H), 2,84 (c, J = 7,32 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,43 (dd, J = 11,14, 16,33 Hz, 2H), 1,90-2,02 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,63 Hz, 3H). EM (IEN) m/z 547,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
136	 <p>6-(2-fluoro-4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-N-(metilsulfonyl)-2-oxo-4-(p-tolil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,62 (s. a., 1H), 7,35 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 12,82 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 1,98, 8,70 Hz, 1H), 6,45 (s. a., 1H), 4,05 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,18-2,30 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,39-1,62 (m, 4H). EM (IEN) m/z: 555,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
137	 <p>4-(5-ciclopropiltiazol-2-il)-6-(2-etoxi-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,59 (s, 1H), 7,54 - 7,43 (m, 1H), 6,90 (s. a., 1H), 6,75 - 6,59 (m, 2H), 4,22 - 4,04 (m, 5H), 2,45 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 2,00 - 1,87 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,07 - 0,99 (m, 2H), 0,72 - 0,64 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 533,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 20
138	 <p>N-(ciclopropilsulfonyl)-4-(5-ciclopropiltiazol-2-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,73 (s, 1H), 7,58 (s. a., 1H), 6,97 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,72 (s. a., 1H), 4,08 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,96 (s. a., 1H), 2,39 (dd, J = 16,5, 11,3 Hz, 2H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,08 (d, J = 1,5 Hz, 6H), 0,73 (d, J = 4,9 Hz, 2H). EM (IEN) m/z 586,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 20

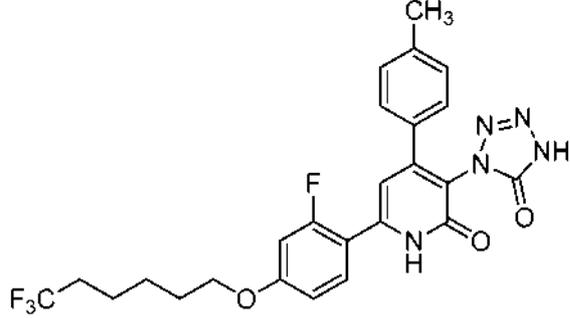
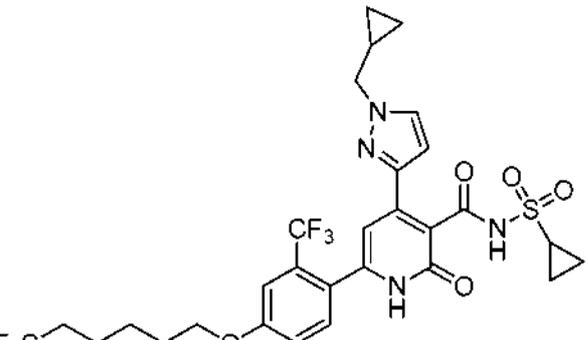
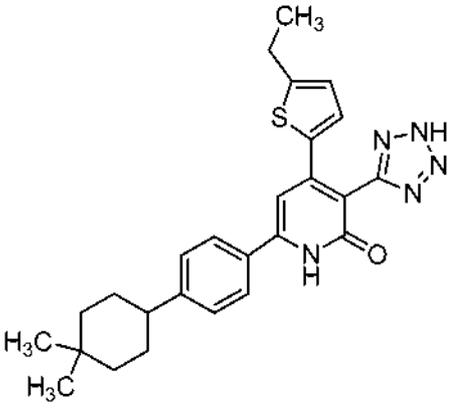
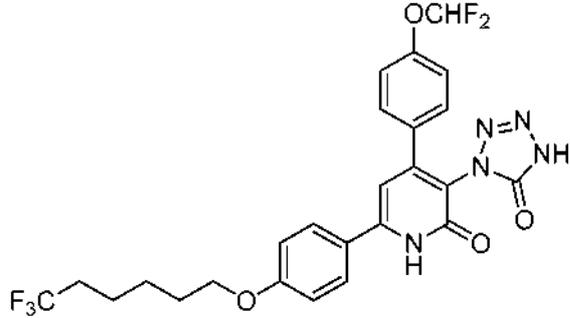
139	 <p>6-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,57 (d, J = 8,55 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,12 (s. a., 1H), 7,08 (dd, J = 1,98, 8,70 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 3,36 Hz, 1H), 6,63 (s. a., 1H), 4,15 (t, J = 6,10 Hz, 2H), 2,71 (c, J = 7,32 Hz, 2H), 2,38-2,48 (m, 2H), 1,90-2,02 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,48 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 510,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 21
140	 <p>6-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-4-(5-etiltiofen-2-il)-N-(metilsulfonyl)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,46 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 3,36 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,05 (d, J = 7,02 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 6,37 (s. a., 1H), 4,13 (t, J = 5,80 Hz, 2H), 2,84 (c, J = 7,43 Hz, 2H), 2,50 (s. a., 3H), 2,44 (dd, J = 11,14, 16,63 Hz, 2H), 1,88-2,02 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,48 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 563,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 21
141	 <p>4-(5-ciclopropiltiazol-2-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-N-(metilsulfonyl)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,78 (s, 1H), 7,64 (s. a., 1H), 7,02 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 6,76 (s. a., 1H), 4,13 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,16 - 1,06 (m, 2H), 0,83 - 0,75 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 560,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 20
142	 <p>(E)-6-(4-(2-ciclopropilvinil)fenil)-4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H δ 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,81 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,01 (dd, 1H), 2,71 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,62 (tt, J = 8,2, 4,0 Hz, 1H), 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,91 - 0,72 (m, 2H), 0,63 - 0,47 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 416,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13

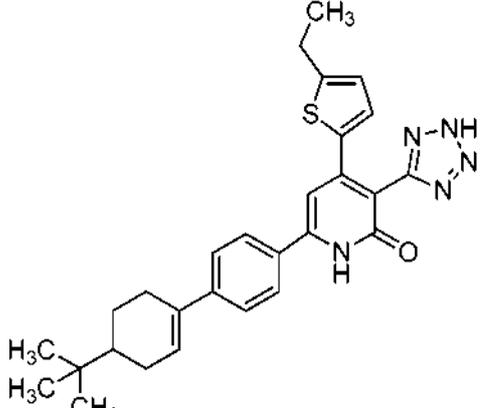
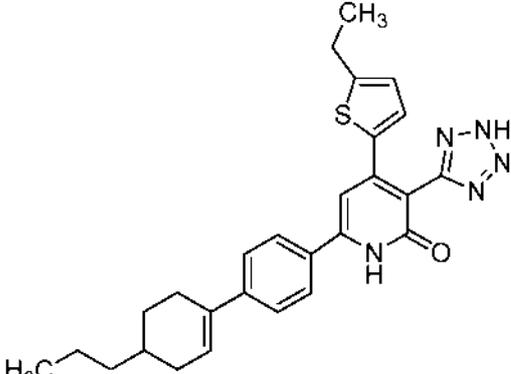
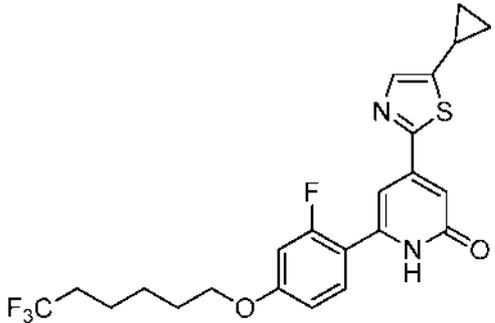
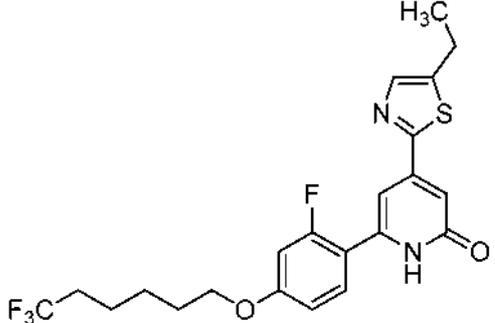
143	 <p>4-(5-ciclopropiltiazol-2-il)-6-(2-etoxi-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-N-(metilsulfonyl)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,76 (s, 1H), 7,45 (s. a., 1H), 6,74 - 6,57 (m, 3H), 4,21 - 4,02 (m, 4H), 2,57 - 2,37 (m, 5H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,15 - 1,02 (m, 2H), 0,78 (d, J = 6,1 Hz, 2H). EM (IEN) m/z: 586,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 20
144	 <p>6-(4',4'-dimetil-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,41 - 6,28 (m, 1H), 2,80 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,55 - 2,43 (m, 2H), 2,12 - 1,99 (m, 2H), 1,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,23 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,02 (s, 6H). EM (IEN) m/z: 458,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
145	 <p>6-(4-(2-ciclopropiletil)fenil)-4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,74 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 2,77 - 2,56 (m, 4H), 1,44 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,71 - 0,57 (m, 1H), 0,44 - 0,26 (m, 2H), 0,07 - -0,06 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 418,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 18
146	 <p>4-(5-etiltiazol-2-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-N-(metilsulfonyl)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 13,0, 2,5 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,14 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,92 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,47 - 2,39 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 548,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 20

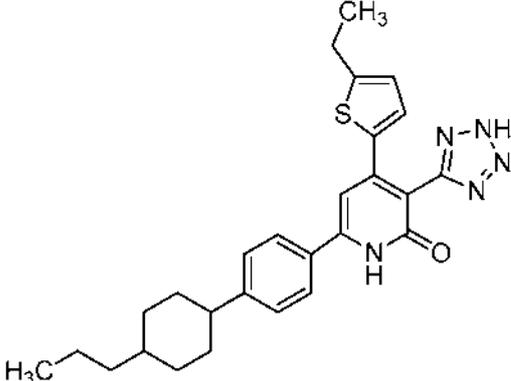
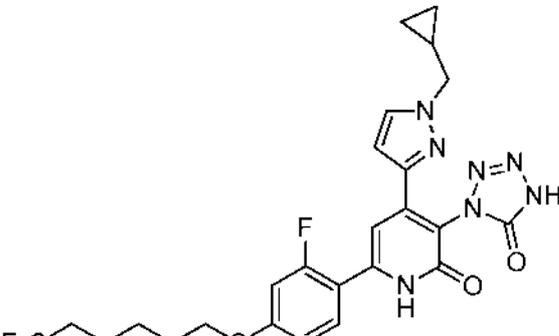
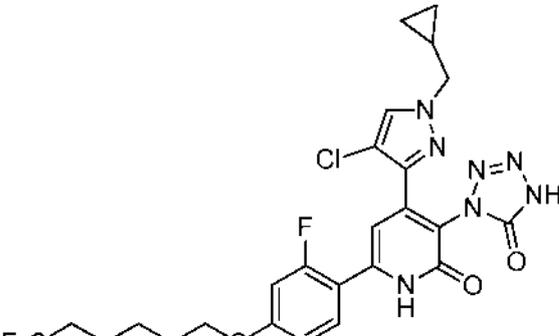
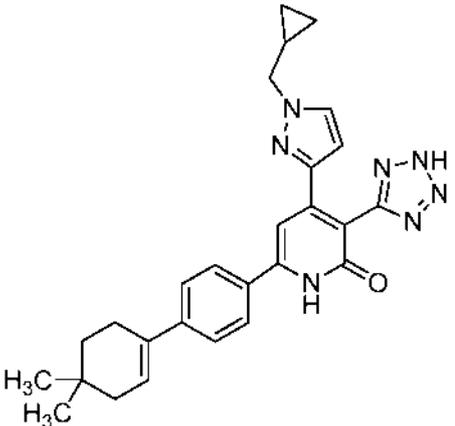
147	 <p>(E)-6-(4-(2-ciclopropilvinil)fenil)-4-(5-etiltiazol-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,60 (s, 1H), 7,99 - 7,76 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,60 - 7,42 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz, 1H), 6,04 (dd, <i>J</i> = 15,8, 9,3 Hz, 1H), 2,84 (c, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 1,74 - 1,52 (m, 1H), 1,21 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 0,93 - 0,78 (m, 2H), 0,66 - 0,51 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 417,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
148	 <p>4-(5-etiltiazol-2-il)-6-(2-fluoro-4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,77 - 7,56 (m, 2H), 7,15 - 6,99 (m, 2H), 6,98 - 6,88 (m, 1H), 4,08 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 2,81 (c, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,39 - 2,18 (m, 2H), 1,86 - 1,73 (m, 2H), 1,66 - 1,43 (m, 4H), 1,18 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 523,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 20
149	 <p>6-(4-(2-ciclopropiletil)fenil)-4-(5-etiltiazol-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,52 (s, 1H), 7,82 - 7,62 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,37 - 7,26 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 2,74 (c, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,67 (dd, <i>J</i> = 8,9, 6,7 Hz, 2H), 1,44 (dt, <i>J</i> = 9,5, 7,0 Hz, 2H), 1,11 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 0,64 (dd, <i>J</i> = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 0,46 - 0,25 (m, 2H), 0,05 - -0,09 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 419,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 18
150	 <p>6-(4',4'-dimetil-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-(5-etiltiazol-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,80 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,34 - 6,25 (m, 1H), 2,91 (c, <i>J</i> = 7,8 Hz, 2H), 2,58 - 2,49 (m, 2H), 2,18 - 2,03 (m, 2H), 1,61 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 1,31 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 1,03 (s, 6H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 459,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13

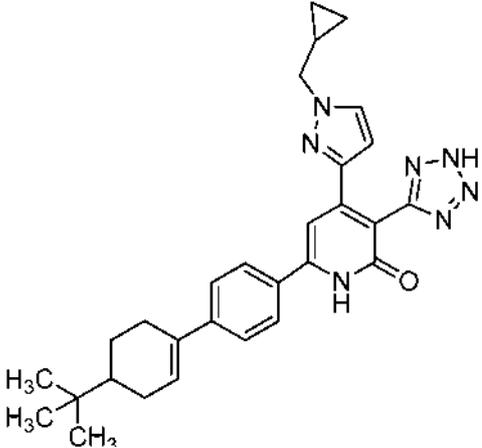
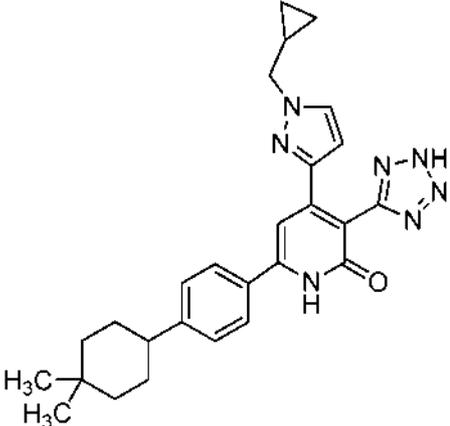
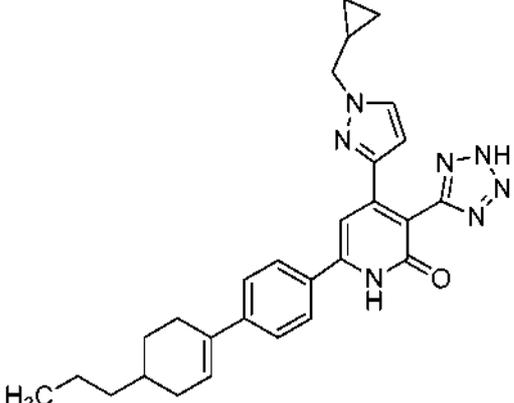
151	 <p>4-(5-ethyltiofen-2-il)-3-(2H-tetrazol-5-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)-(trifluorometil)fenil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,62 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 6,99 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,15 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,71 (c, J = 8,0 Hz, 2H), 2,39 - 2,20 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 1,65 - 1,43 (m, 4H), 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 572,3 (M+H)⁺.</p>	Ej. 21
152	 <p>4-(5-ethyltiofen-2-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,57-7,70 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 1,98, 12,66 Hz, 1H), 6,90-6,98 (m, 2H), 6,85 (s. a., 1H), 4,14 (t, J = 6,10 Hz, 2H), 2,79 (c, J = 7,63 Hz, 2H), 2,35-2,47 (m, 2H), 1,89-2,00 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,48 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 510,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 22
153	 <p>3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-4-(p-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)piridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,84 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,85 Hz, 2H), 6,63 (s. a., 1H), 4,12 (t, J = 6,10 Hz, 2H), 2,37-2,47 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,91-2,02 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 472,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 22
154	 <p>N-(ciclopropanosulfonil)-4-(5-ethyltiofen-2-il)-2-oxo-6-(4-[(6,6,6-trifluorohexil)oxi]-2-(trifluorometil)fenil)-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,48 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,22 (m, 3H), 6,92 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,10 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,09 - 2,91 (m, 1H), 2,82 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,36 - 2,15 (m, 2H), 1,83 - 1,69 (m, 2H), 1,68 - 1,40 (m, 4H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,17 - 1,00 (m, 4H). EM (IEN) m/z: 651,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 21

155	 <p>4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-6-{4-[(6,6,6-trifluorohexil)oxi]-2-(trifluorometil)fenil}-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,70 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,32 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,16 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,86 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,45 - 2,18 (m, 2H), 1,98 - 1,73 (m, 2H), 1,71 - 1,41 (m, 4H), 1,20 - 1,01 (m, 1H), 0,58 - 0,40 (m, 2H), 0,38 - 0,16 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 598,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 21
156	 <p>4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)-6-{4-[(6,6,6-trifluorohexil)oxi]fenil}-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 12,63 (s. a., 1H), 8,11 (s, 1H), 7,67 (s. a., 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 12,93 Hz, 1H), 6,93 (dd, <i>J</i> = 2,34, 8,67 Hz, 1H), 6,80 (s. a., 1H), 4,07 (t, <i>J</i> = 6,46 Hz, 2H), 3,87 (d, <i>J</i> = 7,15 Hz, 2H), 2,22-2,34 (m, 2H), 1,77 (quin, <i>J</i> = 6,88 Hz, 2H), 1,44-1,61 (m, 4H), 1,03-1,19 (m, 1H), 0,47-0,54 (m, 2H), 0,31 (c, <i>J</i> = 4,86 Hz, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 520,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 22
157	 <p>4-(5-etiltiofen-2-il)-6-{2-fluoro-4-[(6,6,6-trifluorohexil)oxi]fenil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,59-7,68 (m, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> = 12,82 Hz, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 6,85 (s. a., 1H), 4,07 (t, <i>J</i> = 6,26 Hz, 2H), 2,80 (c, <i>J</i> = 7,32 Hz, 2H), 2,20-2,33 (m, 2H), 1,71-1,82 (m, 2H), 1,53 (td, <i>J</i> = 7,10, 14,50 Hz, 4H), 1,20 (t, <i>J</i> = 7,48 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 538,1 (M+H)⁺.</p>	Ej. 22
158	 <p>4-[4-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il]-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)-6-{4-[(6,6,6-trifluorohexil)oxi]fenil}-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,10 (t, <i>J</i> = 6,27 Hz, 2H), 3,90 (d, <i>J</i> = 7,04 Hz, 2H), 2,12-2,27 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 4H), 1,16-1,28 (m, 1H), 0,56-0,63 (m, 2H), 0,32-0,38 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 564,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 22

159	 <p>6-{2-fluoro-4-[(6,6,6-trifluorohexil)oxi]fenil}-4-(4-metilfenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2H), 7,10 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 4,10 (t, <i>J</i> = 6,27 Hz, 2H), 3,90 (d, <i>J</i> = 7,04 Hz, 2H), 2,12-2,27 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 2H), 1,55-1,72 (m, 4H), 1,16-1,28 (m, 1H), 0,56-0,63 (m, 2H), 0,32-0,38 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 518,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 22
160	 <p><i>N</i>-(ciclopropanosulfonil)-4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il]-2-oxo-6-{4-[(6,6,6-trifluorohexil)oxi]-2-(trifluorometil)fenil}-1,2-dihidropiridin-3-carboxamida</p>	<p>RMN ¹H: δ 12,10 (s, 2H), 7,88 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 6,67 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,13 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 4,00 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 3,15 - 2,90 (m, 1H), 2,38 - 2,16 (m, 2H), 1,91 - 1,73 (m, 2H), 1,66 - 1,38 (m, 4H), 1,34 - 1,19 (m, 1H), 1,14 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 4H), 0,59 - 0,48 (m, 2H), 0,45 - 0,27 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 661,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 21
161	 <p>6-[4-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12,34 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,23 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,87 - 6,79 (m, 1H), 2,83 - 2,70 (m, 2H), 1,80 - 1,58 (m, 4H), 1,58 - 1,45 (m, 2H), 1,43 - 1,30 (m, 2H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,97 (s, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 460,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
162	 <p>4-[4-(difluorometoxi)fenil]-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)-6-[4-[(6,6,6-trifluorohexil)oxi]fenil]-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,84 (d, <i>J</i> = 7,93 Hz, 2H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,85 Hz, 2H), 7,24 (d, <i>J</i> = 8,54 Hz, 2H), 7,12-7,44 (m, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 8,85 Hz, 2H), 6,66 (s. a., 1H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,26 Hz, 2H), 2,19-2,33 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 2H), 1,41-1,61 (m, 4H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 552,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 22

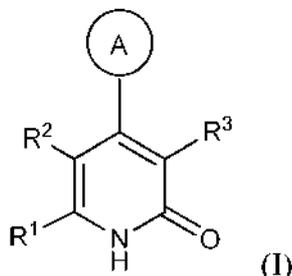
163	 <p>6-[4-(4-<i>tert</i>-butilciclohex-1-en-1-il)fenil]-4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,87 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,22 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 2,74 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 1,90-2,03 (m, 2H), 1,46 - 1,23 (m, 3H), 1,17 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 0,92 (s, 9H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 486,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
164	 <p>4-(5-etiltiofen-2-il)-6-[4-(4-propilciclohex-1-en-1-il)fenil]-3-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,81 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,17 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 2,69 (c, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 2,45 - 2,36 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 1,93 - 1,72 (m, 2H), 1,65 - 1,16 (m, 7H), 1,12 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 0,87 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 472,5 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
165	 <p>4-(5-ciclopropil-1,3-tiazol-2-il)-6-{2-fluoro-4-[(6,6,6-trifluorohexil)oxi]fenil}-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,75 (s, 1H), 7,61 (t, <i>J</i> = 8,39 Hz, 1H), 6,83-6,99 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 4,04 (t, <i>J</i> = 6,41 Hz, 2H), 2,18-2,31 (m, 3H), 1,71-1,79 (m, 2H), 1,52 (td, <i>J</i> = 7,25, 14,80 Hz, 4H), 1,06-1,15 (m, 2H), 0,71-0,82 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 467,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 22
166	 <p>4-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-6-{2-fluoro-4-[(6,6,6-trifluorohexil)oxi]fenil}-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,76 (s, 1H), 7,62 (t, <i>J</i> = 8,54 Hz, 1H), 6,83-7,01 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 4,05 (t, <i>J</i> = 6,41 Hz, 2H), 2,91 (c, <i>J</i> = 7,53 Hz, 2H), 2,18-2,33 (m, 2H), 1,69-1,81 (m, 2H), 1,44-1,60 (m, 4H), 1,28 (t, <i>J</i> = 7,48 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 455,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 22

167	 <p>4-(5-etiltiofen-2-il)-6-[4-(4-propilciclohexil)fenil]-3-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,87 (d, <i>J</i> = 80 Hz, 2H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 2,79 (c, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,71 (s, 1H), 1,85-1,60 (m, 9H), 1,54 - 1,32 (m, 4H), 1,23 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H), 0,98 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 3H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 474,4 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
168	 <p>4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il]-6-{2-fluoro-4-[(6,6,6-trifluorohexil)oxi]fenil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 12,27 (s. a., 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 2,20 Hz, 1H), 7,61 (t, <i>J</i> = 8,80 Hz, 1H), 7,02 (dd, <i>J</i> = 2,20, 12,93 Hz, 1H), 6,88-6,96 (m, 2H), 6,13 (s. a., 1H), 4,08 (t, <i>J</i> = 6,46 Hz, 2H), 3,96 (d, <i>J</i> = 7,15 Hz, 2H), 2,22-2,35 (m, 2H), 1,78 (quin, <i>J</i> = 6,81 Hz, 2H), 1,42-1,62 (m, 4H), 1,15-1,25 (m, 1H), 0,47-0,53 (m, 2H), 0,30-0,37 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 548,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 22
169	 <p>4-[4-cloro-1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il]-6-{2-fluoro-4-[(6,6,6-trifluorohexil)oxi]fenil}-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 12,63 (s. a., 1H), 8,11 (s, 1H), 7,67 (s. a., 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 12,93 Hz, 1H), 6,93 (dd, <i>J</i> = 2,34, 8,67 Hz, 1H), 6,80 (s. a., 1H), 4,07 (t, <i>J</i> = 6,46 Hz, 2H), 3,87 (d, <i>J</i> = 7,15 Hz, 2H), 2,22-2,34 (m, 2H), 1,77 (quin, <i>J</i> = 6,88 Hz, 2H), 1,44-1,61 (m, 4H), 1,03-1,19 (m, 1H), 0,47-0,54 (m, 2H), 0,31 (c, <i>J</i> = 4,86 Hz, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 582,2 (M+H)⁺.</p>	Ej. 22
170			Ej. 13

171	<p>4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il]-6-[4-(4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)fenil]-3-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>  <p>6-[4-(4-<i>terc</i>-butilciclohex-1-en-1-il)fenil]-4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,89 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,78 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,43- 6,38 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,93 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 2,56 - 2,42 (m, 1H), 2,37 - 2,29 (m, 1H), 2,05 (s, 2H), 1,43 - 1,28 (m, 2H), 1,23 - 1,14 (m, 1H), 0,99 - 0,95 (m, 10H), 0,57- 0,50 (m, 2H), 0,37 - 0,32 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 496,6 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
172	<p>4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il]-6-[4-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-3-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>  <p>4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il]-6-[4-(4,4-dimetilciclohexil)fenil]-3-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,80 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 7,72 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,87 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 1,75 - 1,58 (m, 4H), 1,57 - 1,45 (m, 2H), 1,44 - 1,29 (m, 2H), 1,19 - 1,05 (m, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,55 - 0,41 (m, 2H), 0,35 - 0,20 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 470,6 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13
173	<p>4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il]-6-[4-(4-propilciclohex-1-en-1-il)fenil]-3-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>  <p>4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il]-6-[4-(4-propilciclohex-1-en-1-il)fenil]-3-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>	<p>RMN ¹H: δ 7,87 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,68 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,97 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,56 - 2,47 (m, 2H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 2,06 - 1,82 (m, 2H), 1,77 - 1,54 (m, 1H), 1,53 - 1,29 (m, 5H), 1,26 - 1,13 (m, 1H), 0,97 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3H), 0,67 - 0,45 (m, 2H), 0,42 - 0,28 (m, 2H). EM (IEN) <i>m/z</i>: 482,6 (M+H)⁺.</p>	Ej. 13

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en donde:

10 el anillo A es independientemente fenilo, tetrahidronaftalenilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en donde dichos fenilo, tetrahidronaftalenilo y heteroarilo están sustituidos con 0-1 R⁶ y 0-3 R⁷;

15 R¹ se selecciona independientemente entre: -(CH₂)_m-carbociclo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^b y 0-2 R^g), -(CH₂)_m-heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-1 R^b y 0-2 R^g) y una cadena de hidrocarburos C₁₋₁₂ sustituida con 0-3 R^a; en donde dicha cadena de hidrocarburos puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada;

20 R² se selecciona independientemente entre: H, halógeno, cicloalquilo C₃₋₄, fenilo sustituido con 0-2 R^h y cadena de hidrocarburos C₁₋₁₂ sustituida con 0-3 R^a; en donde dicha cadena de hidrocarburos puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada;

R³ se selecciona independientemente entre: -(CH₂)_n-X-(CH₂)_mR⁴, -CONHSO₂R¹, -NHCOX₁SO₂R¹, un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^d; X se selecciona independientemente entre: CONH y NHCO;

25 X₁ es independientemente cadena de hidrocarburos C₁₋₄ opcionalmente sustituida con alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄;

R⁴ se selecciona independientemente entre: cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d, cicloalqueno C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d, -(CH₂)_m-fenilo sustituido con 0-3 R^d) y un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^d;

30 R⁶ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^h, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -(CH₂)_m-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_m-NR^eR¹, CN, ORⁱ, SRⁱ y heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S;

35 R⁷ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₄)₂ y -(CH₂)_n-N(X)_iR^c;

40 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₈, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, haloalcoxi C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, haloalquiltio C₁₋₁₀, N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH(alquilo C₄₋₂₀), -CONH(haloalquilo C₄₋₂₀), -O(CH₂)_sO(alquilo C₁₋₆), -O(CH₂)_sO(haloalquilo C₁₋₆), -(CH=CH)(cicloalquilo C₃₋₆), R^c y -(CH₂)_n-(O)_t-(CH₂)_mR^c;

45 R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre: cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d, cicloalqueno C₄₋₈ sustituido con 0-2 R^d, fenilo sustituido con 0-3 R^d y un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^d; R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre: =O, halógeno, OH, CN, NO₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, tetrazolilo, OBn y fenilo;

R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₆, CO(alquilo C₁₋₄) y COBn;

R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H y alquilo C₁₋₄;

50 R^g se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

R^h se selecciona independientemente entre: halógeno, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y cadena de hidrocarburos C₁₋₁₂ sustituida con 0-3 R^a; en donde dicha cadena de hidrocarburos puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada;

55 Rⁱ, en cada caso, se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄ y fenilo;

n, en cada caso, es independientemente 0 o 1;

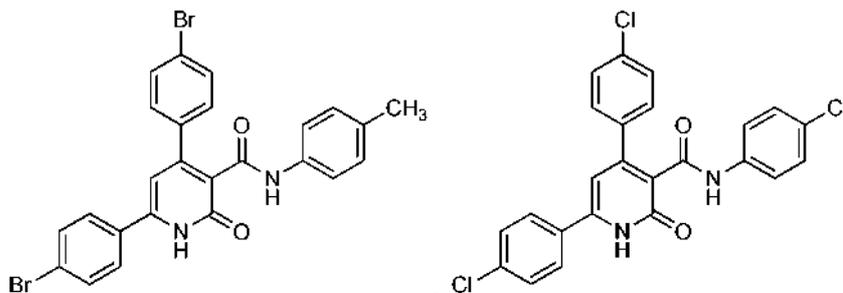
m, en cada caso, es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

s, en cada caso, es independientemente 1, 2 o 3; y

t, en cada caso, es independientemente 0 o 1;
a condición de que:

- 5 i) cuando el anillo A es fenilo, entonces R^1 es distinto de tienilo; o
ii) cuando el anillo A es fenilo o 4-OMe-Ph, entonces R^1 es distinto de fenilo o 4-Me-Ph;

y los siguientes compuestos están excluidos:



10

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en donde:

15 R^1 se selecciona independientemente entre: $-(CH_2)_m$ -(carbociclo C_{3-6} sustituido con 1 R^b y 0-2 R^g), $-(CH_2)_m$ -heteroarilo sustituido con 0-1 R^b y 0-1 R^g , en donde dicho heteroarilo se selecciona entre: piridilo, furanilo, tienilo, 1- R^e -pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo y 1- R^e -pirazolilo) y una cadena de hidrocarburos C_{1-12} sustituida con 0-1 R^a ; en donde dicha cadena de hidrocarburos puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada.

20 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en donde:

el anillo A es independientemente tetrahidronaftalenilo, fenilo sustituido con 0-1 R^6 y 0-1 R^7 , o un heteroarilo sustituido con 0-1 R^6 ; en donde dicho heteroarilo se selecciona entre: furanilo, tienilo, 1- R^e -pirrolilo, tiazolilo, 1- R^e -pirazolilo y benzotienilo;

25 R^1 se selecciona independientemente entre: cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-1 R^g , cicloalquenilo C_{5-6} sustituido con 0-1 R^g , fenilo sustituido con 1 R^b y 0-1 R^g y un heteroarilo sustituido con 0-1 R^b y 0-1 R^g , en donde dicho heteroarilo se selecciona entre: oxazolilo, tiazolilo y 1- R^e -pirazolilo;

R^2 se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} y fenilo sustituido con 0-1 alquilo C_{1-6} ;

30 R^3 se selecciona independientemente entre: tetrazolilo, tetrazolona, -NHCO(tetrazolilo), -CONH(piridilo), -CONH(cicloalquilo C_{3-6}), -CONH(fenilo sustituido con 0-1 R^d), -CONHSO₂(alquilo C_{1-4}), -CONHSO₂(cicloalquilo C_{3-6}), -CONHSO₂(isoxazolilo sustituido con 0-1 alquilo C_{1-4}) y -CONHSO₂N(alquilo C_{1-4})₂;

35 R^6 se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , N(alquilo C_{1-4})₂ y $-(CH_2)_{1-4}$ (cicloalquilo C_{3-6});

R^7 se selecciona independientemente entre: halógeno y alquilo C_{1-4} ;

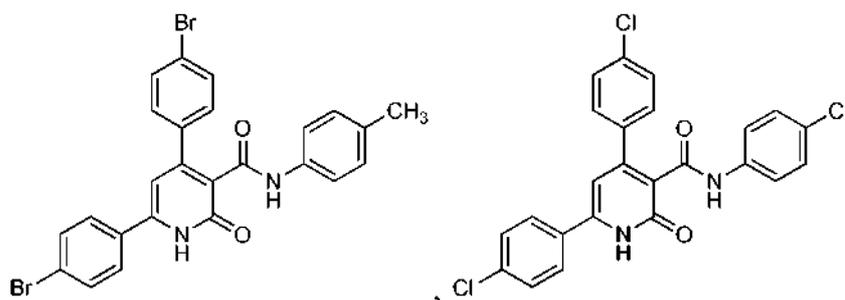
R^b se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-8} , haloalcoxi C_{1-8} , -CONH(CH₂)₆₋₂₀H, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{4-8} sustituido con 0-2 alquilo C_{1-4} , $-(O)_t$ -(CH₂)_m(cicloalquilo C_{3-6}), $-(CH=CH)$ (cicloalquilo C_{3-6}), Ph, Bn, fenoxi, benzoxi, pirimidinilo, pirazinilo y -O-pirimidinilo;

40 R^d , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

R^e se selecciona independientemente entre: H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-8} y $-(CH_2)_n$ -(cicloalquilo C_{3-6}); y

R^g se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ;

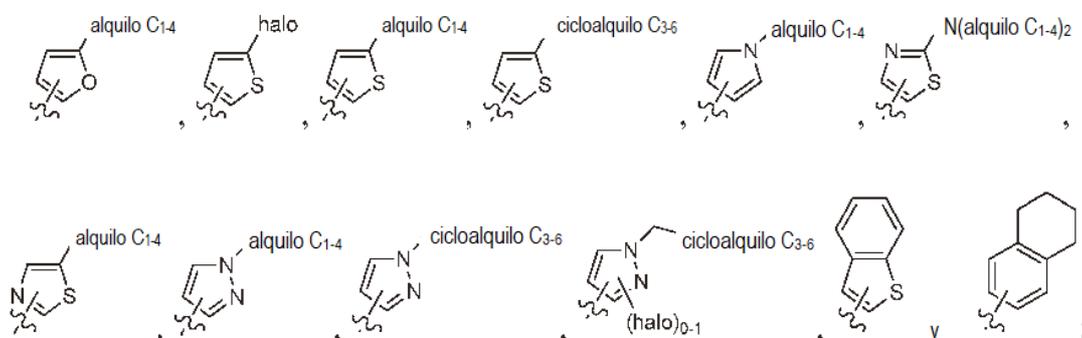
45 a condición de que: cuando el anillo A es fenilo o 4-OMe-Ph, entonces R^1 es distinto de fenilo o 4-Me-Ph; y están excluidos los siguientes compuestos:



4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en donde:

5

el anillo A se selecciona independientemente entre: fenilo sustituido con 0-1 R⁶ y 0-1 R⁷,



10 R¹ se selecciona independientemente entre: cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₅₋₆, 1-halo-cicloalquilo C₃₋₆, 1-OH-cicloalquilo C₃₋₆, 4-R^b-Ph, 1-(-(CH₂)₁₋₆CF₃)-pirazol-4-ilo, 1-(-(CH₂)₁₋₆CF₃)-tiazol-2-ilo y 2-Ph-5-alquil C₁₋₄-oxazol-4-ilo;

R² se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄ y fenilo sustituido con 0-1 alquilo C₁₋₆;

15 R³ se selecciona independientemente entre: tetrazolilo, tetrazolona, -NHCO(tetrazolilo), -CONH(cicloalquilo C₃₋₆), -CONHPh, -CONH(4-alcoxi C₁₋₄-Ph), -CONH(4-haloalcoxi C₁₋₄-Ph), -CONH(pirid-3-ilo), -CONHSO₂(alquilo C₁₋₄), -CONHSO₂(cicloalquilo C₃₋₆), -CONHSO₂(isoxazolilo sustituido con 0-1 alquilo C₁₋₄) y -CONHSO₂N(alquilo C₁₋₄)₂;

20 R⁶ se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂ y -(CH₂)₁₋₄(cicloalquilo C₃₋₆);

R⁷ se selecciona independientemente entre: halógeno y alquilo C₁₋₄; y

R^b se selecciona independientemente entre: alquilo C₂₋₆, alqueno C₂₋₆, -(CH₂)₁₋₆CF₃, -O(CH₂)₁₋₆CF₃, -(O)₀₋₁-(CH₂)₁₋₄(cicloalquilo C₃₋₆), -(CH=CH)(cicloalquilo C₃₋₆), cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄, cicloalqueno C₅₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄ y Bn.

25

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en donde:

el anillo A es independientemente fenilo sustituido con 0-1 R⁶ y 0-1 R⁷;

30 R¹ se selecciona independientemente entre: cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-1 R⁹, cicloalqueno C₅₋₆ sustituido con 0-1 R⁹, fenilo sustituido con 1 R^b y 0-1 R⁹, 1-(-(CH₂)₁₋₆CF₃)-pirazol-4-ilo, 1-(-(CH₂)₁₋₆CF₃)-tiazol-2-ilo y 2-Ph-5-alquil C₁₋₄-oxazol-4-ilo;

R² se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄ y fenilo sustituido con 0-1 alquilo C₁₋₆;

35 R³ se selecciona independientemente entre: tetrazolilo, tetrazolona, -CONH(piridilo) y -CONH(fenilo sustituido con 0-1 alcoxi C₁₋₄);

R⁶ se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₄, N(alquilo C₁₋₄)₂ y cicloalquilo C₃₋₆;

R⁷ se selecciona independientemente entre: halógeno y alquilo C₁₋₄;

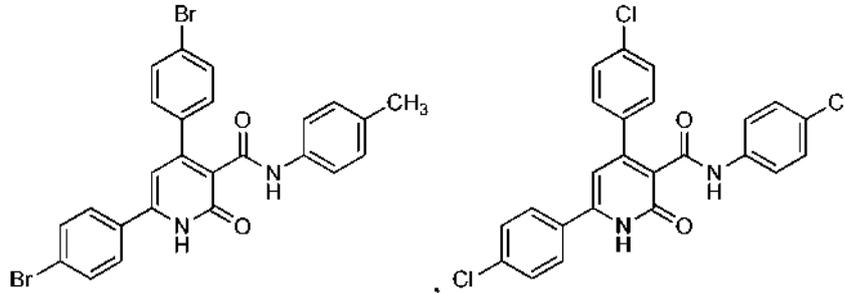
R^b se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₈, -CONH(CH₂)₆₋₂₀H, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₄₋₈, -O(CH₂)_m(cicloalquilo C₃₋₆), -(CH=CH)(cicloalquilo C₃₋₆), Ph, Bn, fenoxi y benzoxi; y

40

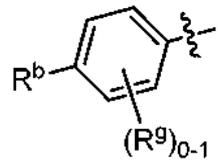
R⁹ se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

a condición de que: cuando el anillo A es fenilo o 4-OMe-Ph, entonces R¹ es distinto de fenilo o 4-Me-Ph;

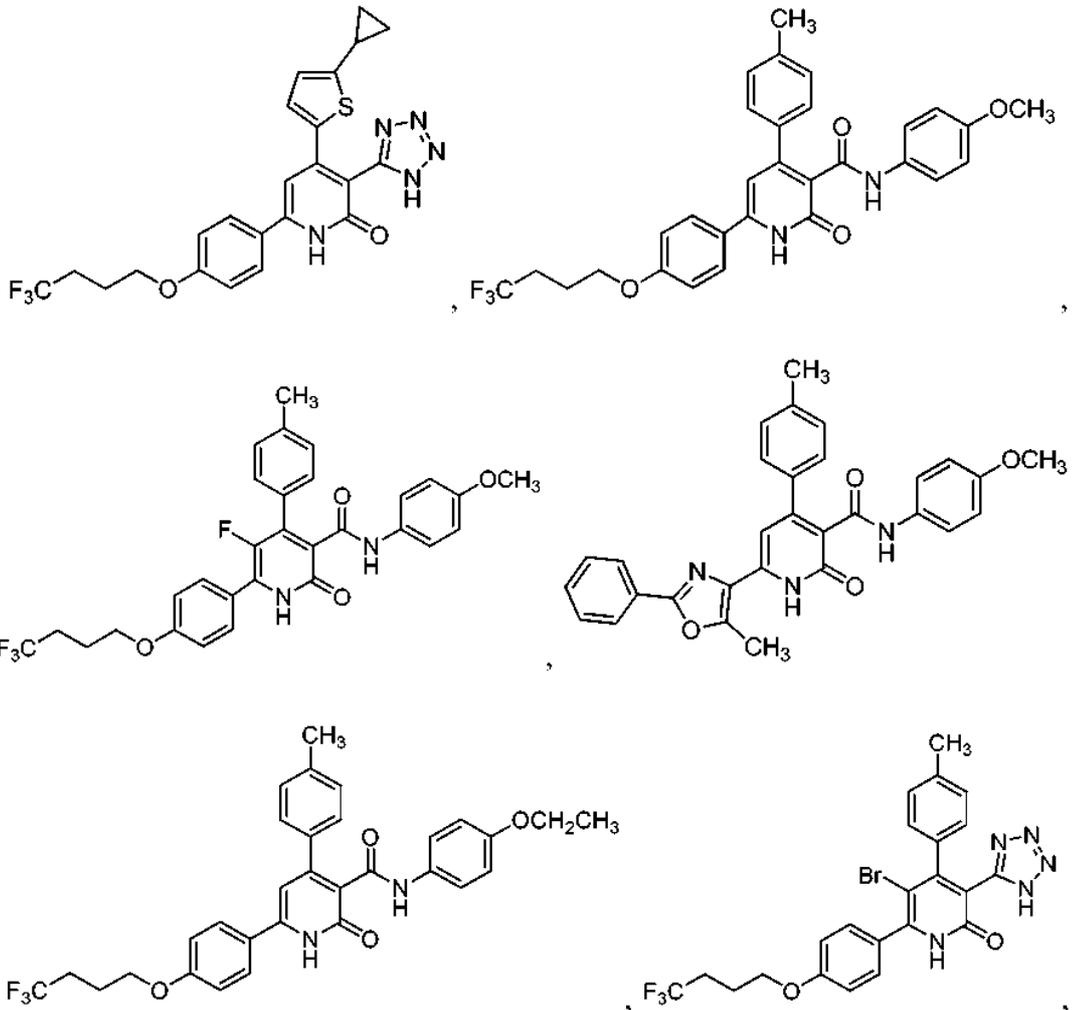
y los siguientes compuestos están excluidos:

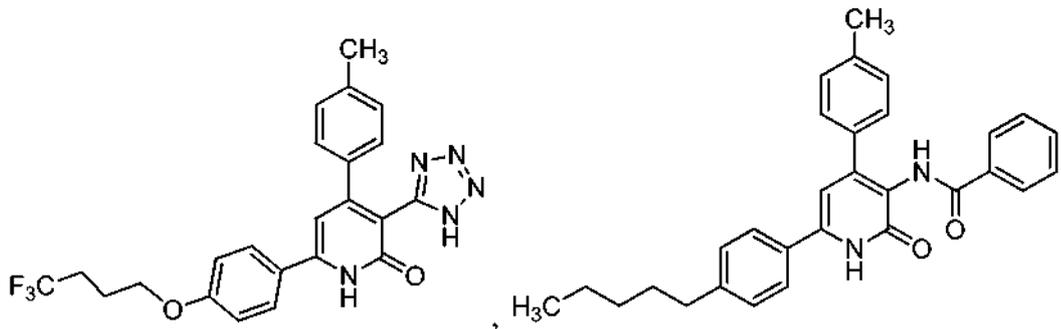
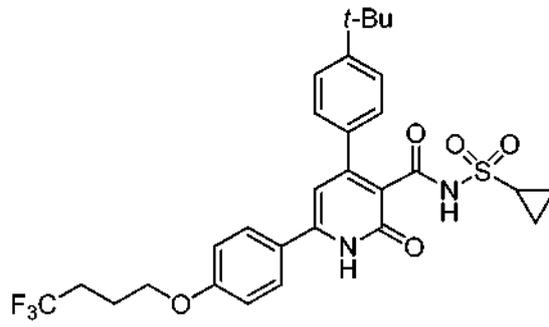
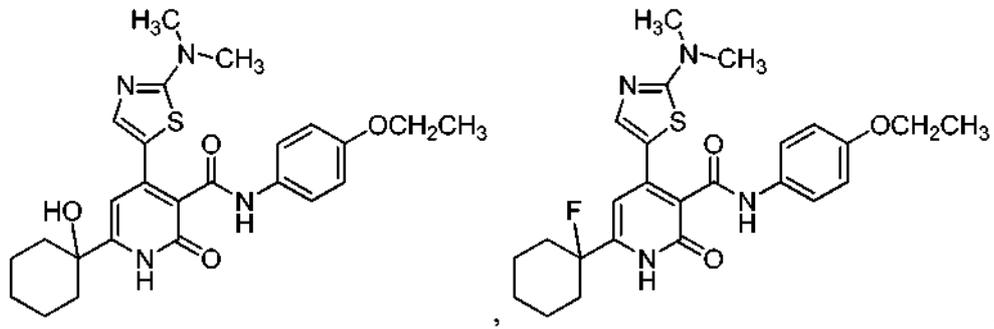
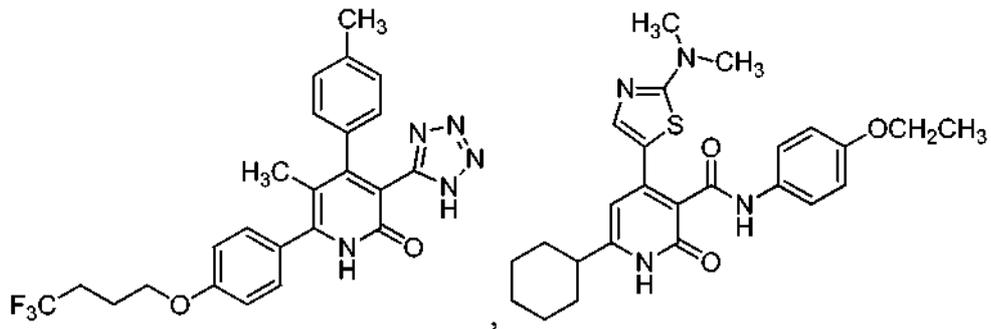


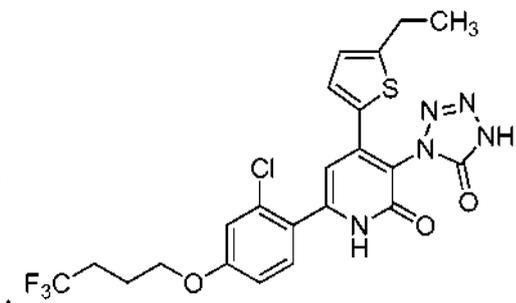
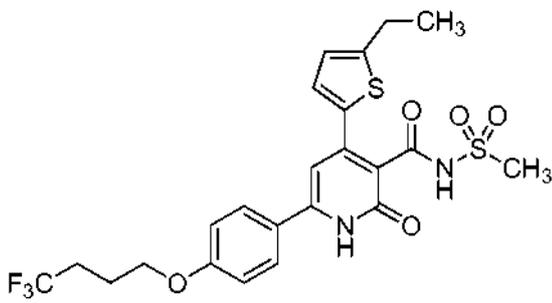
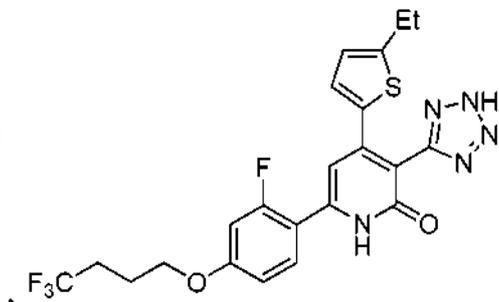
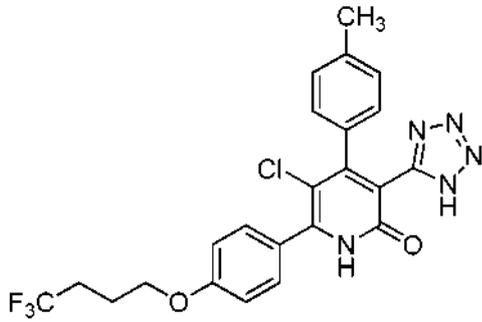
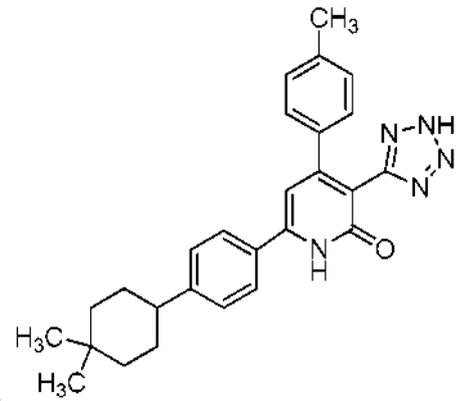
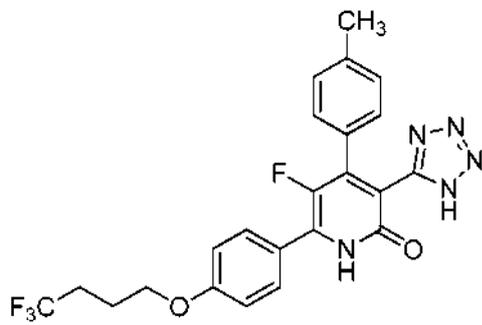
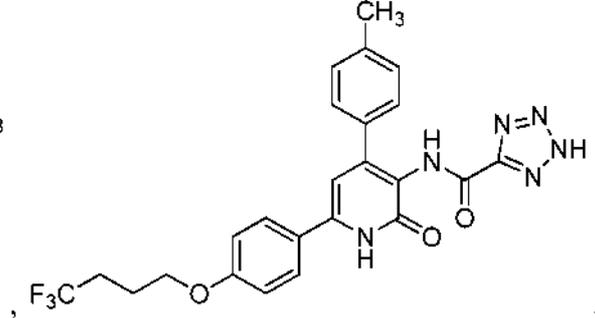
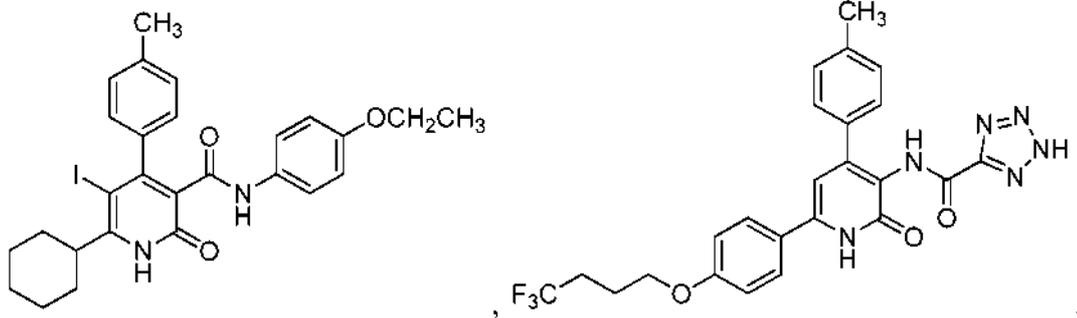
- 5 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo, un solvato o un hidrato del mismo, en donde: R¹ es

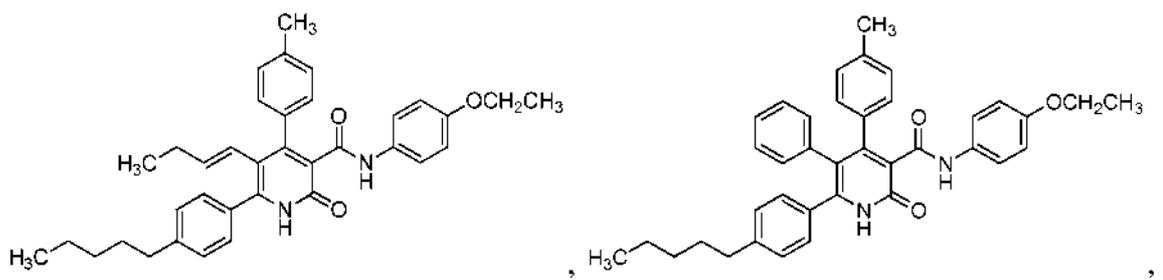
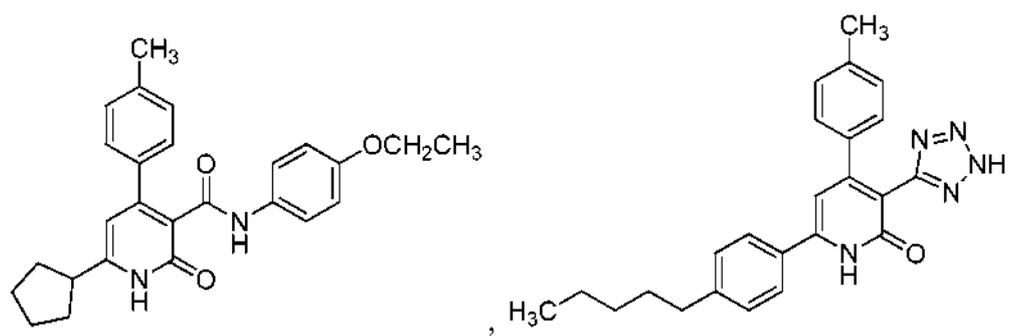
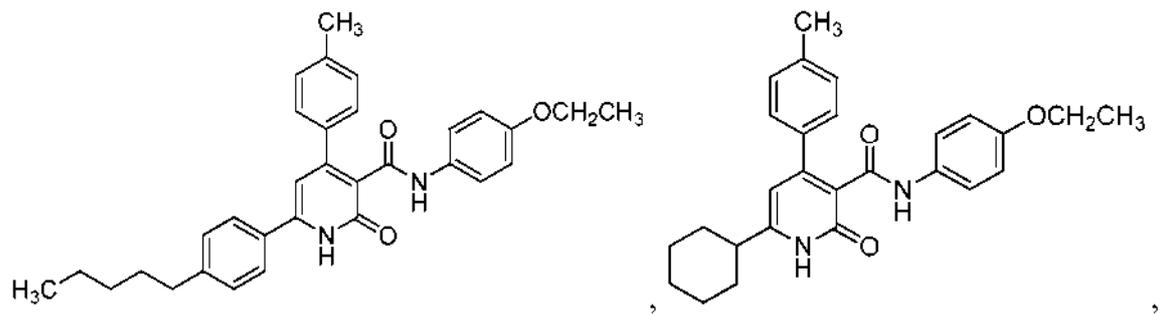
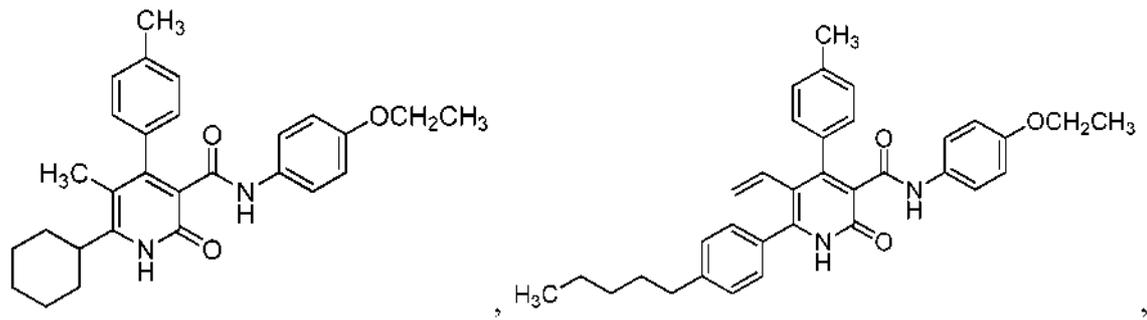
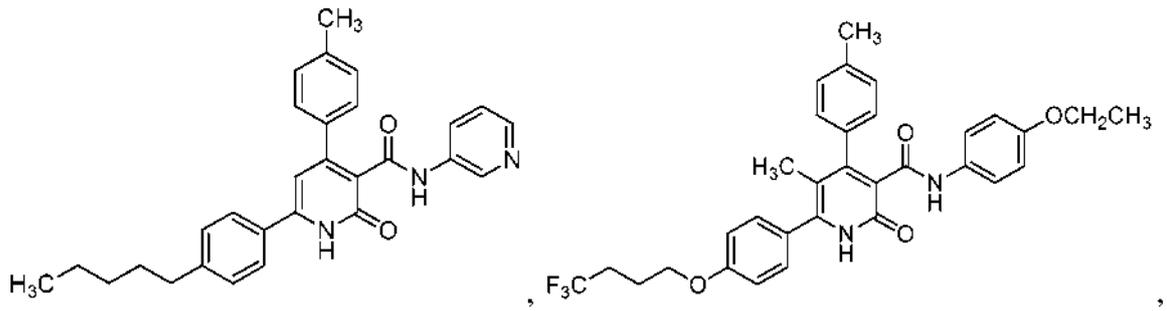


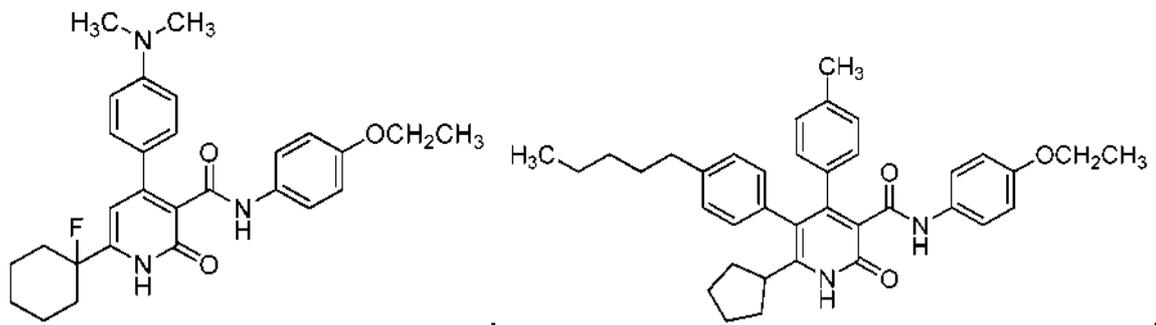
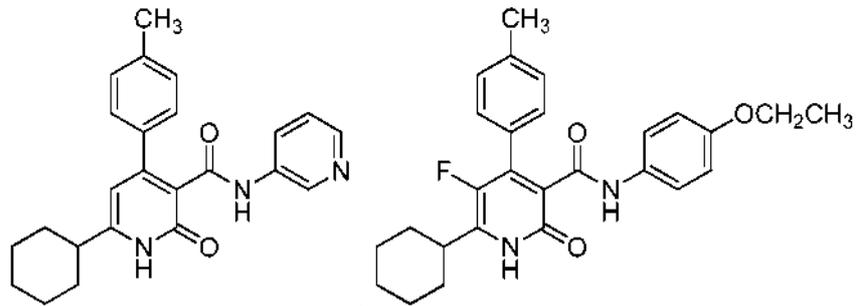
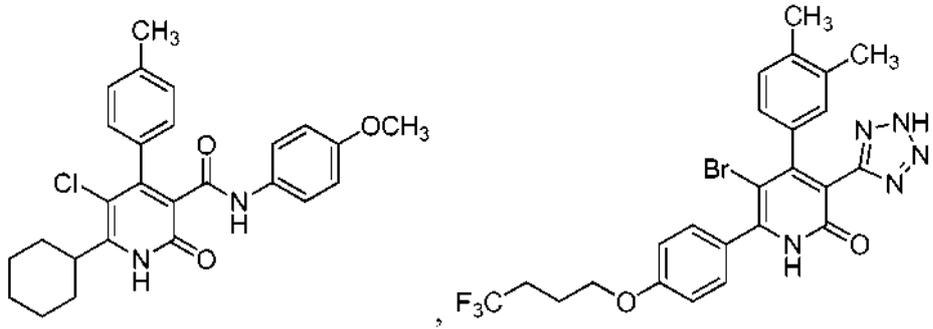
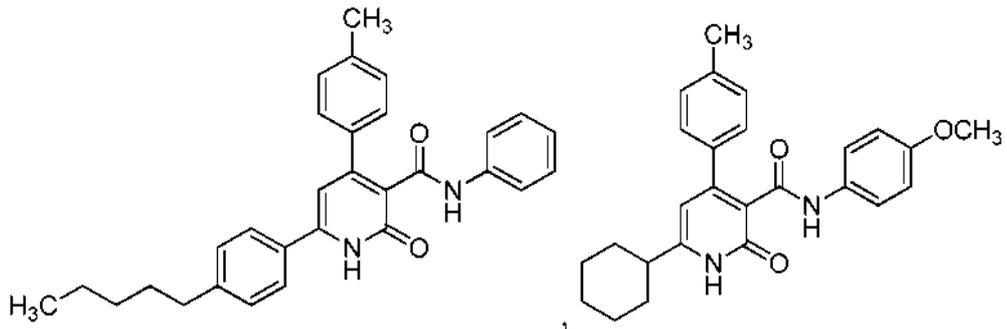
- 10 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

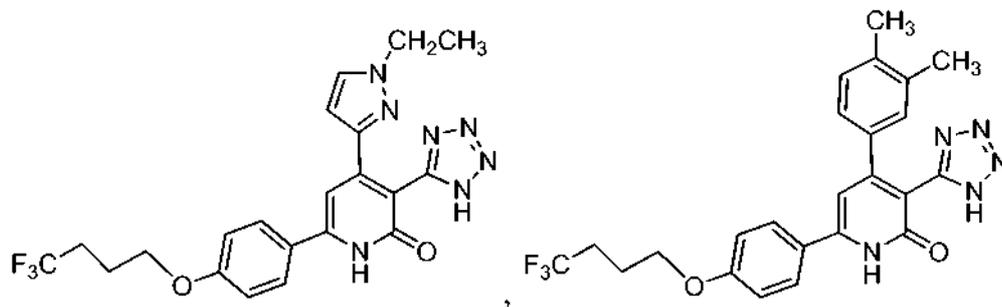
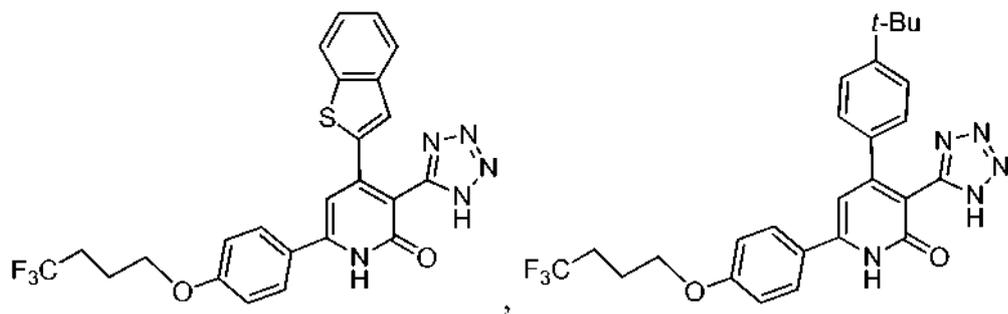
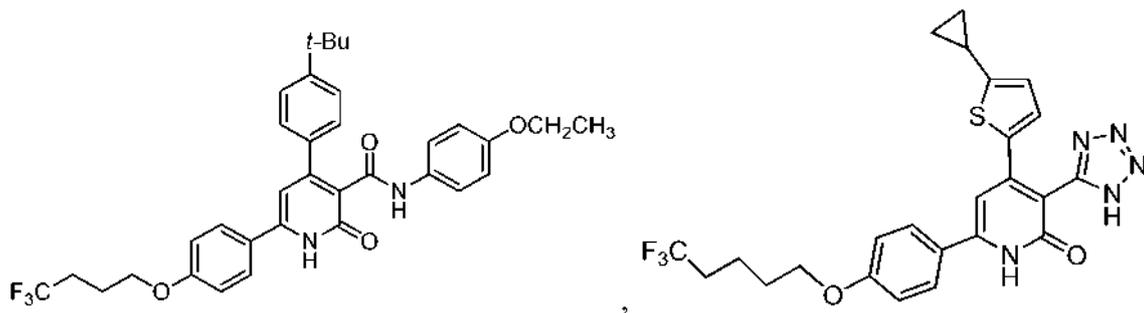
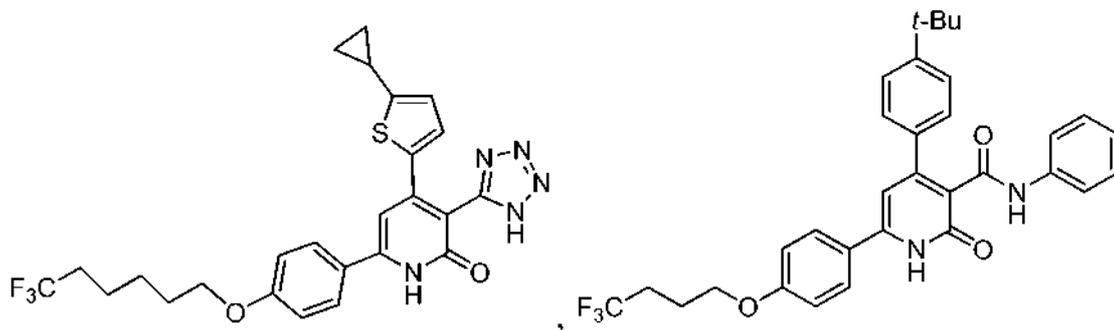
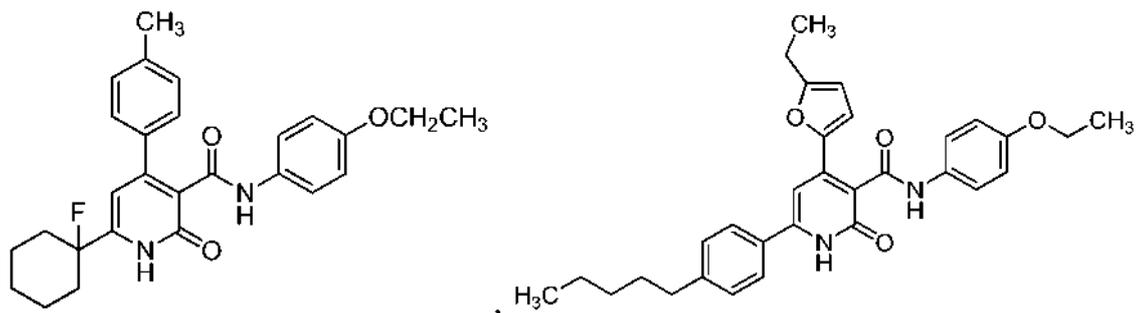


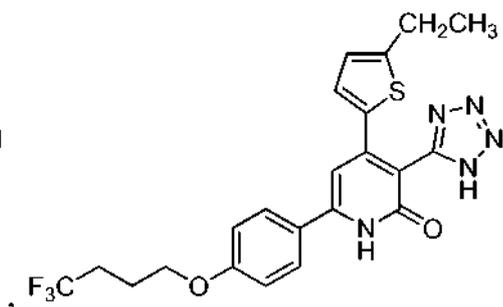
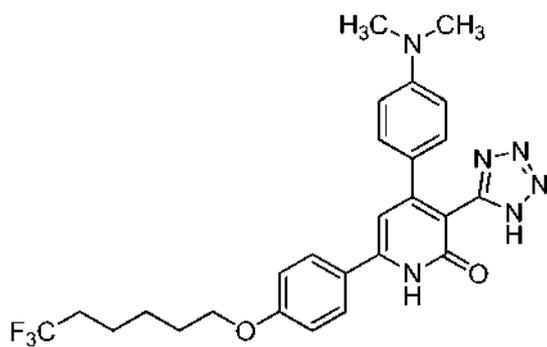
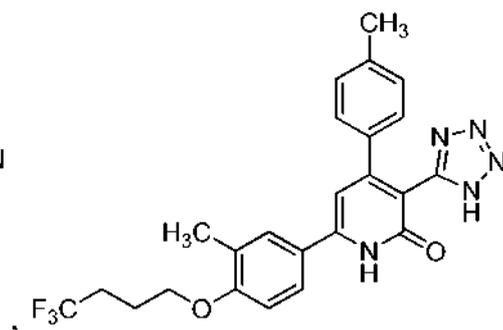
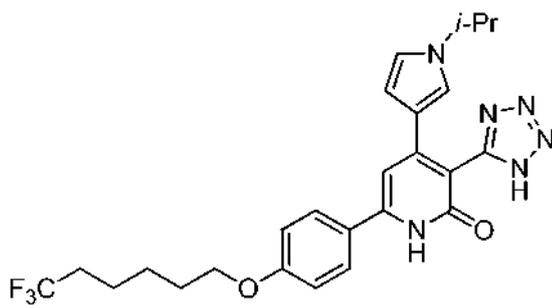
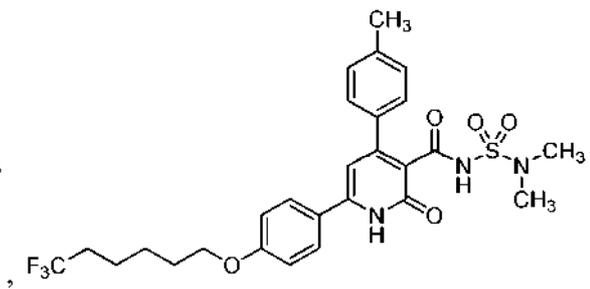
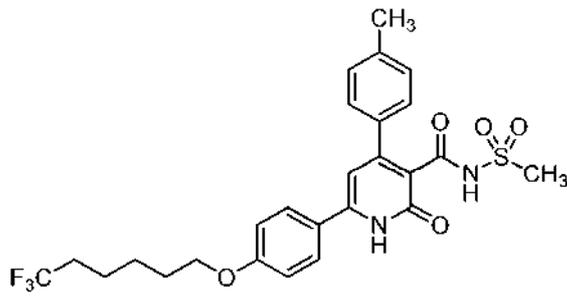
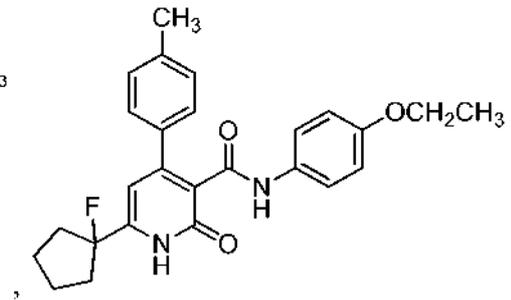
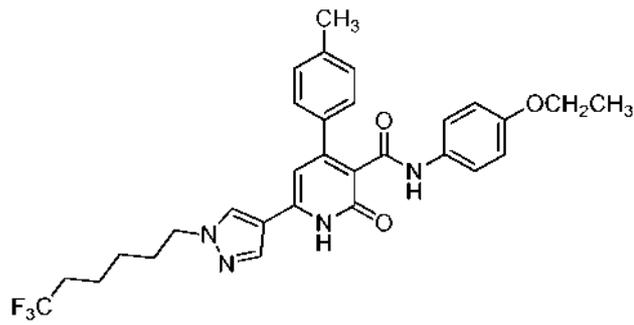
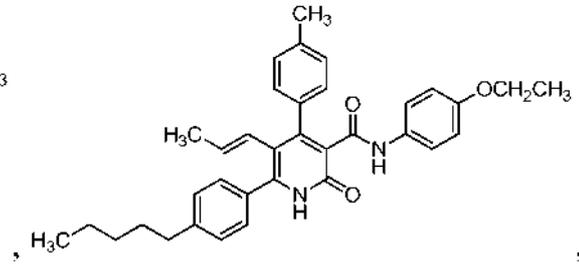
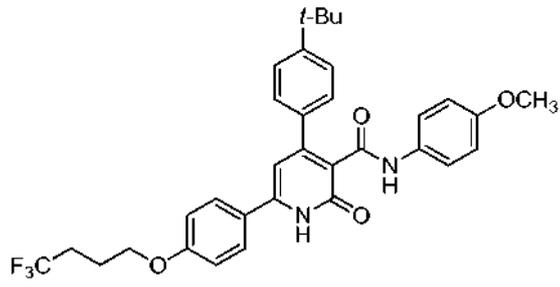


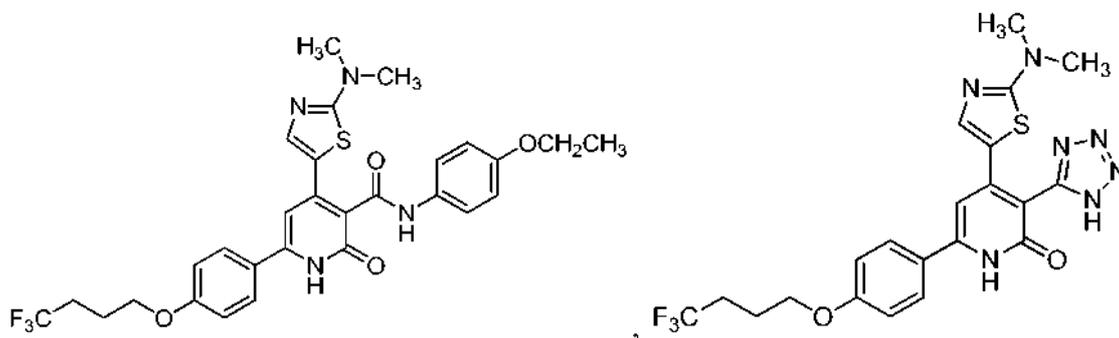
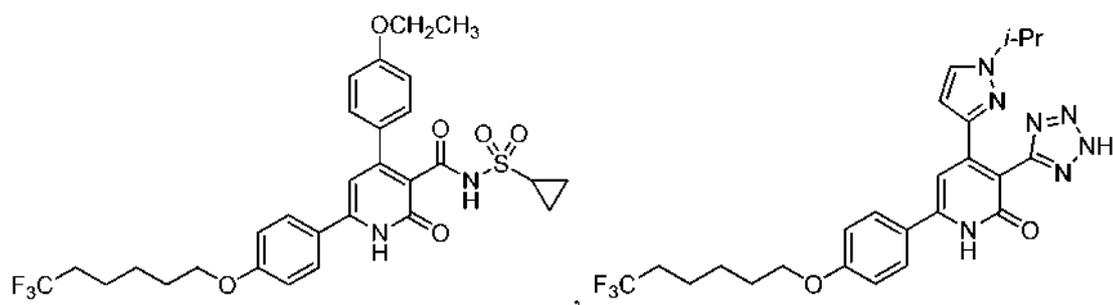
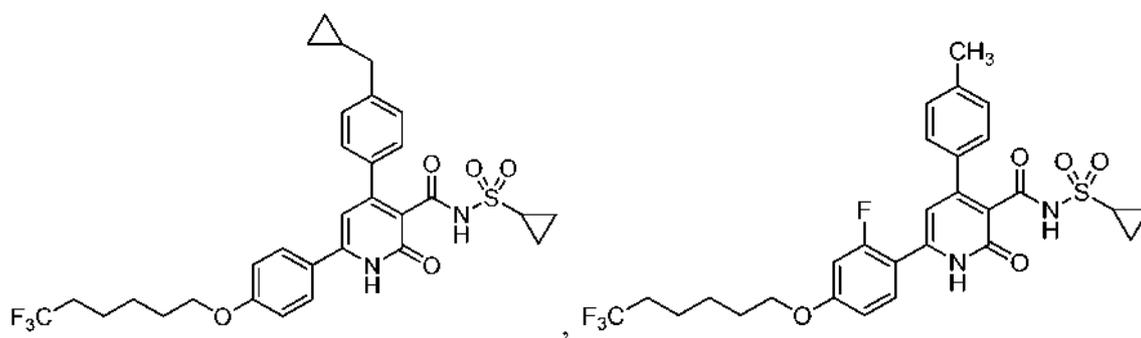
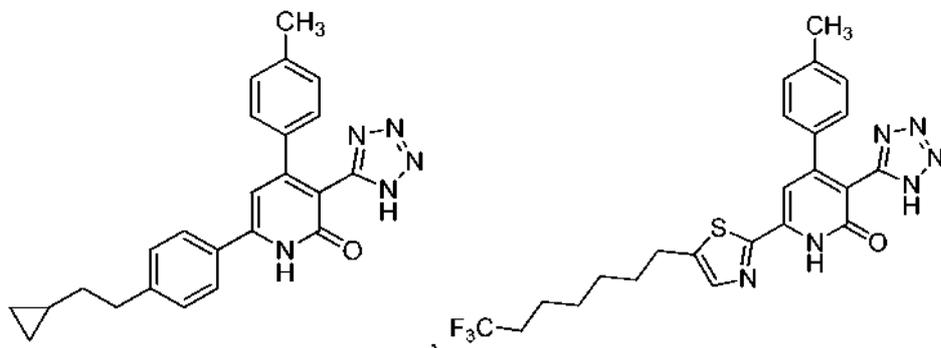


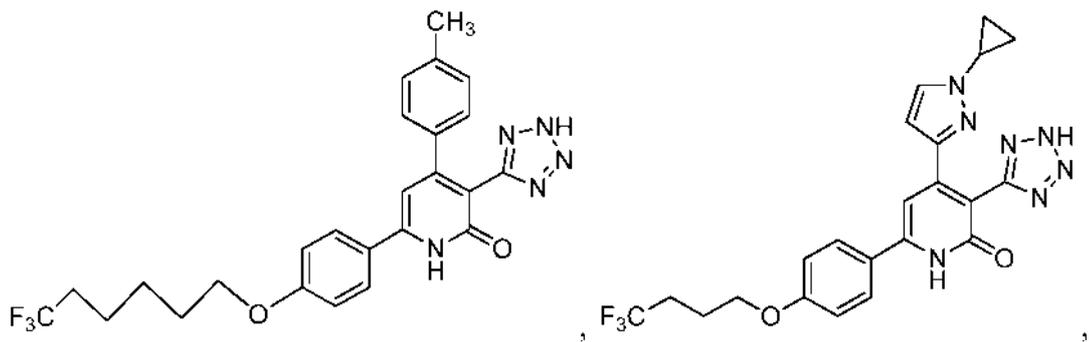
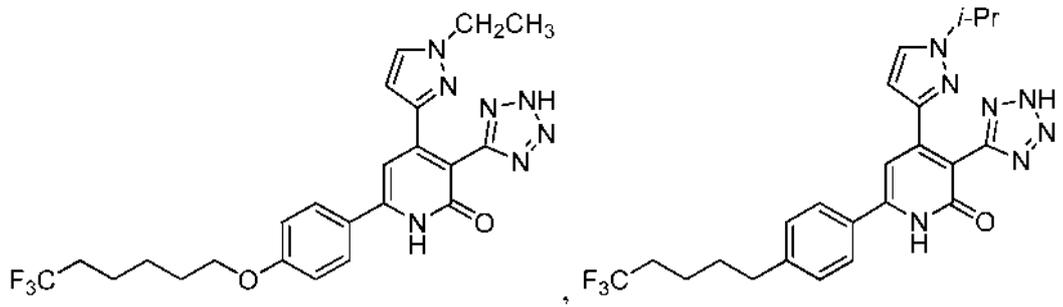
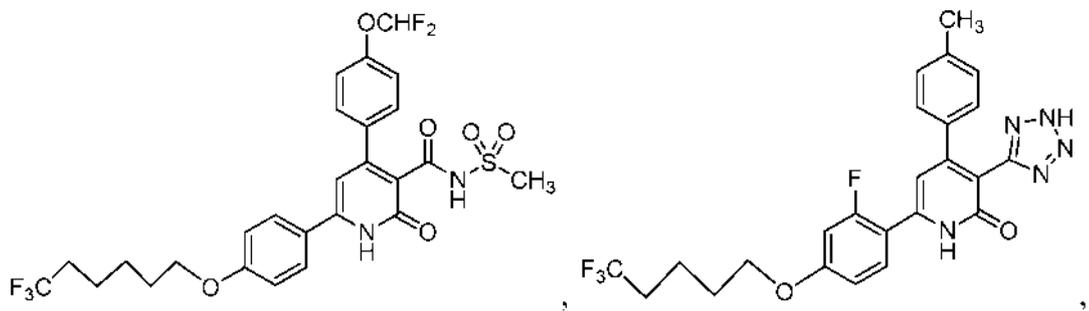
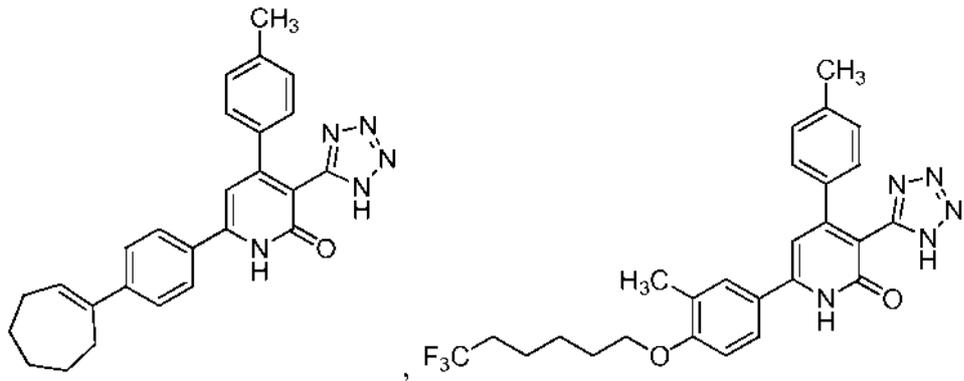


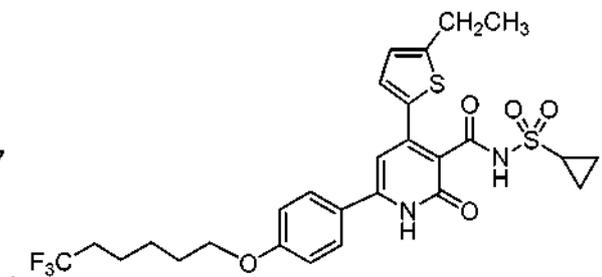
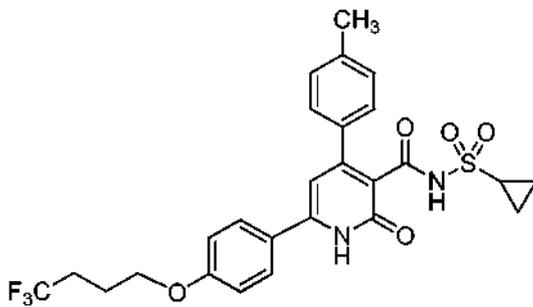
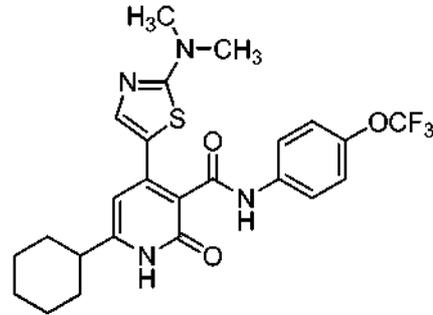
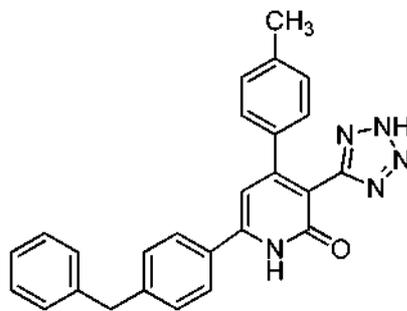
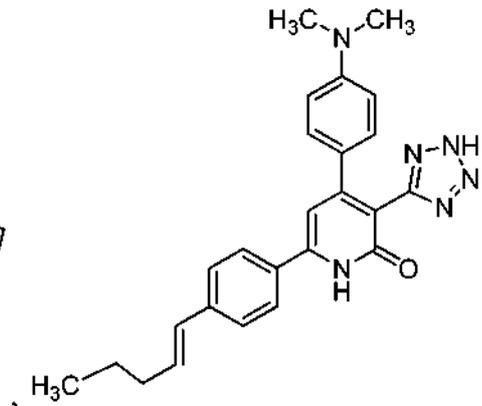
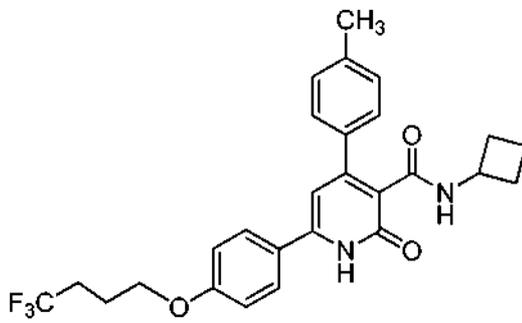
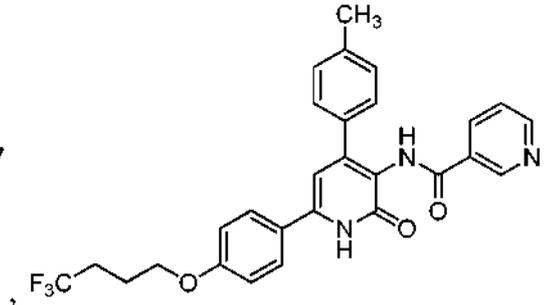
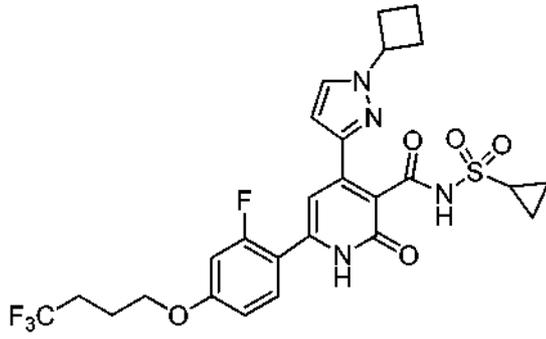


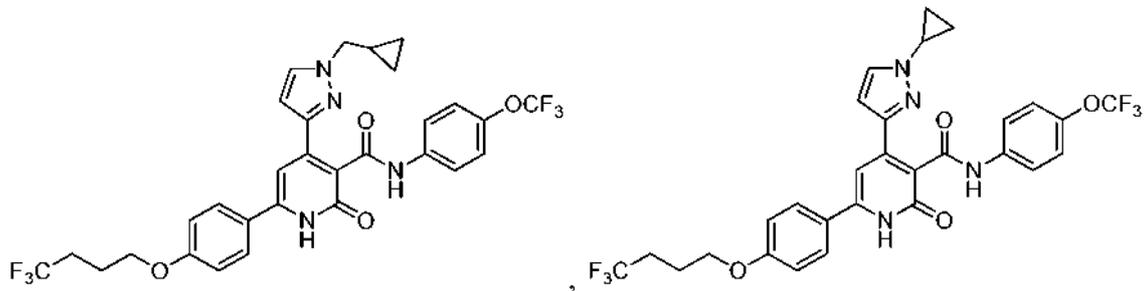
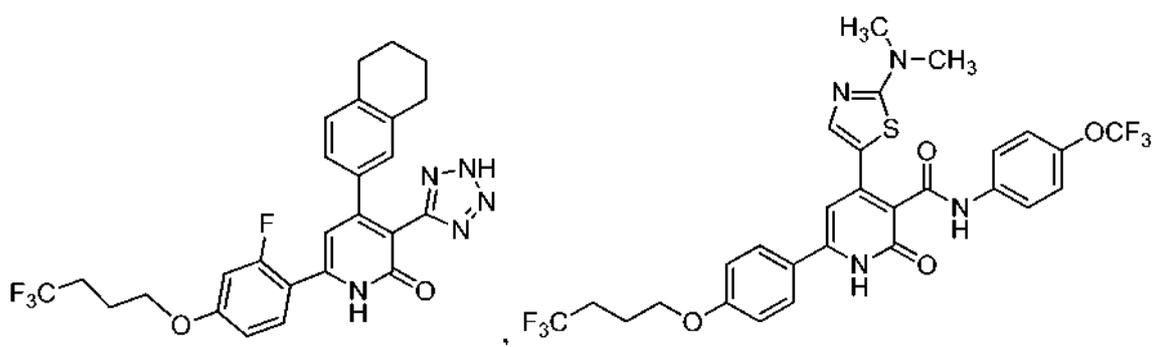
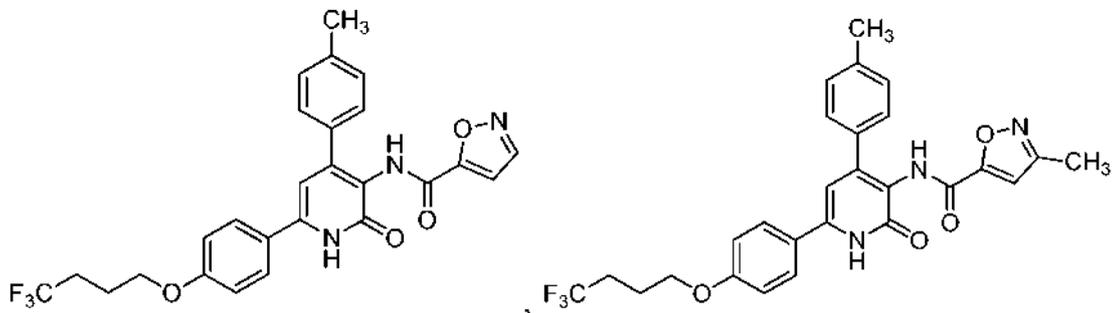
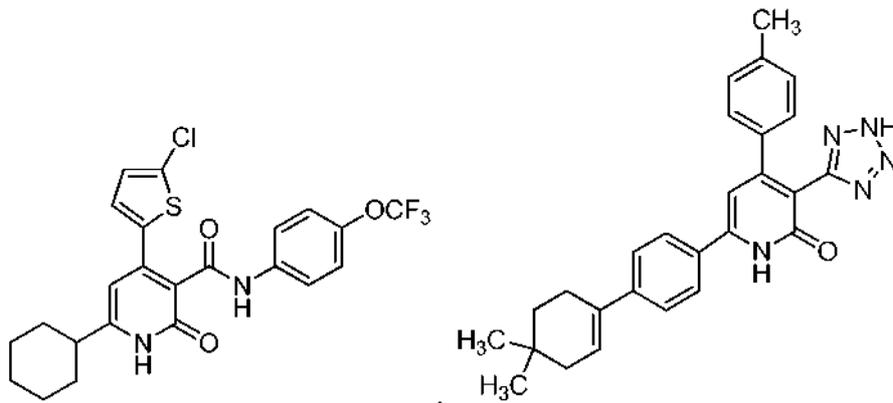


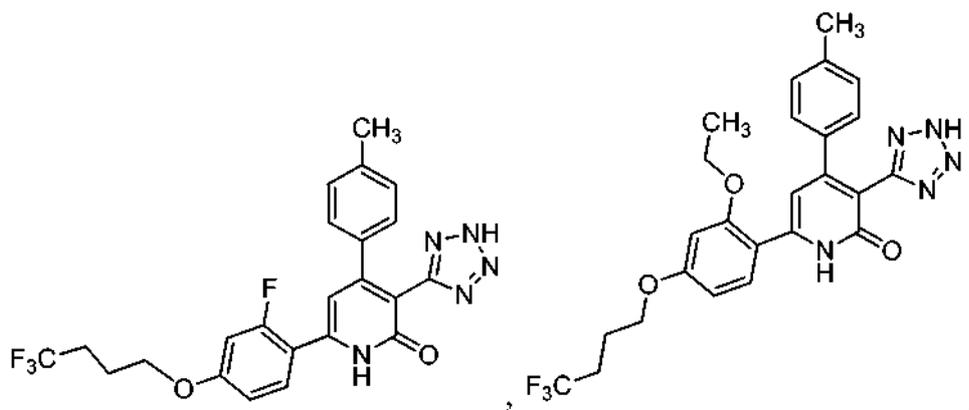
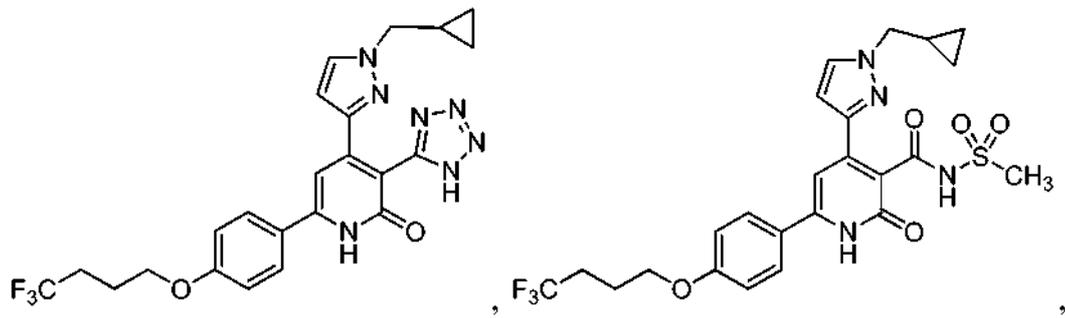
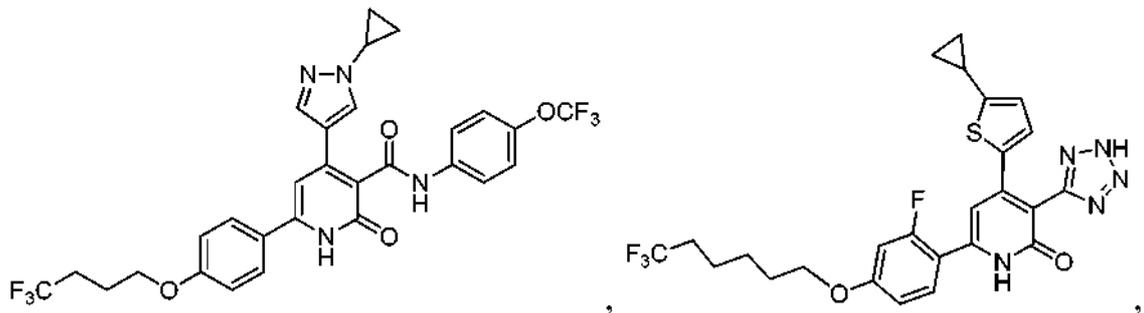
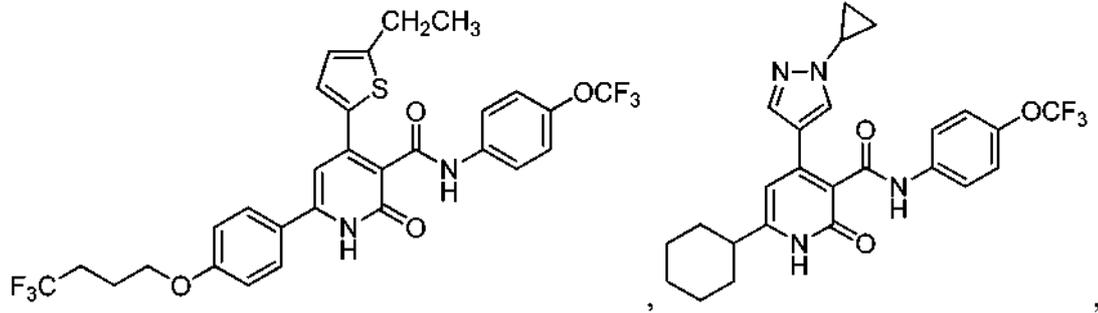


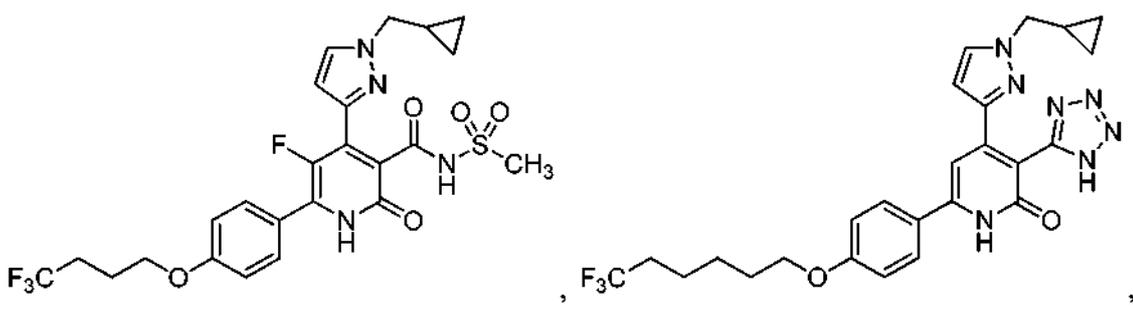
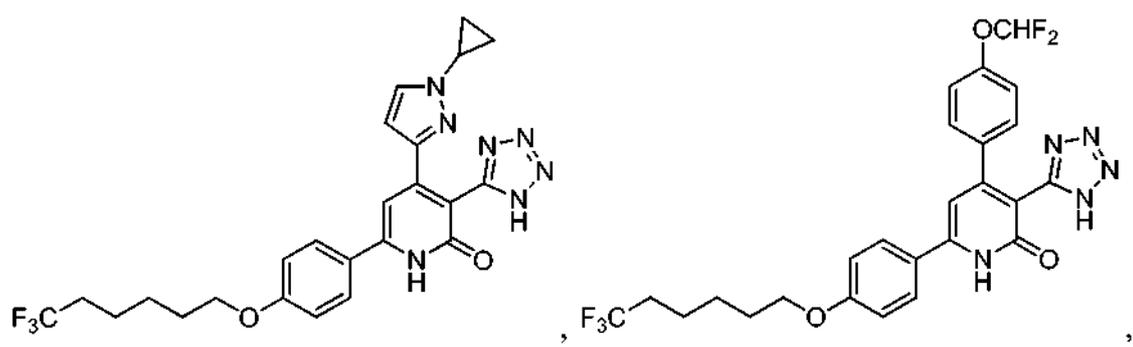
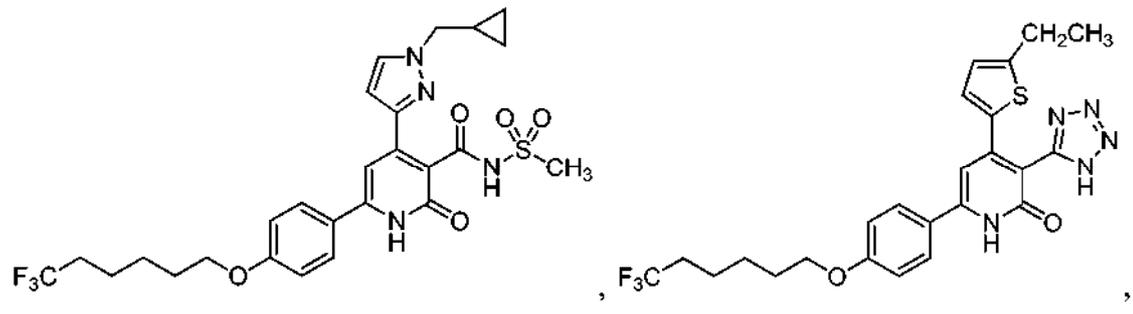
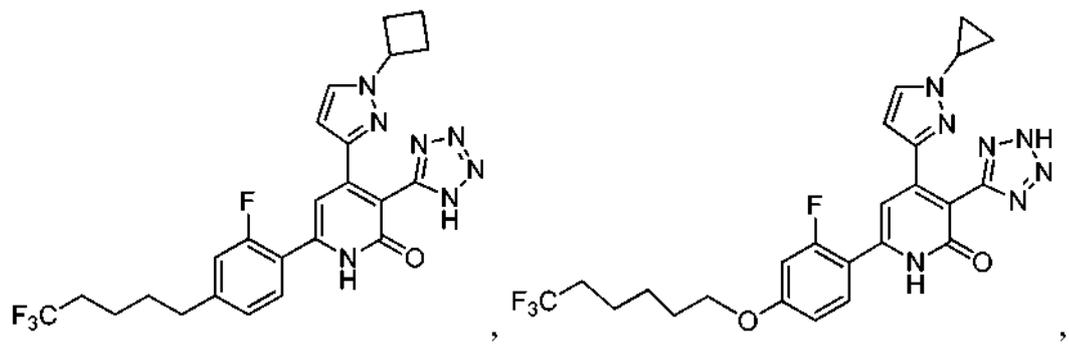
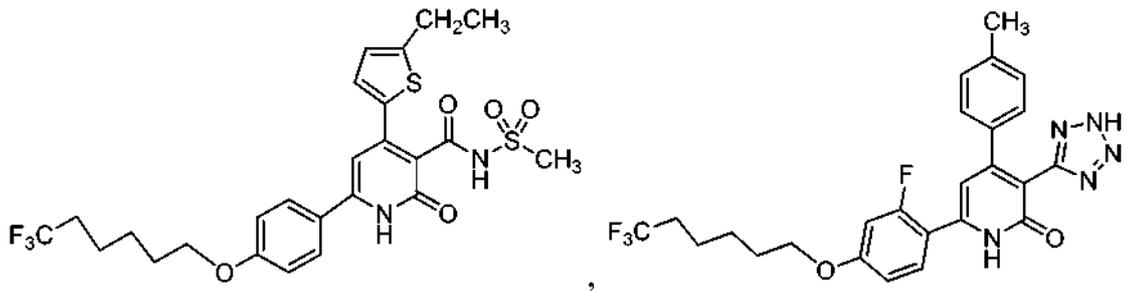


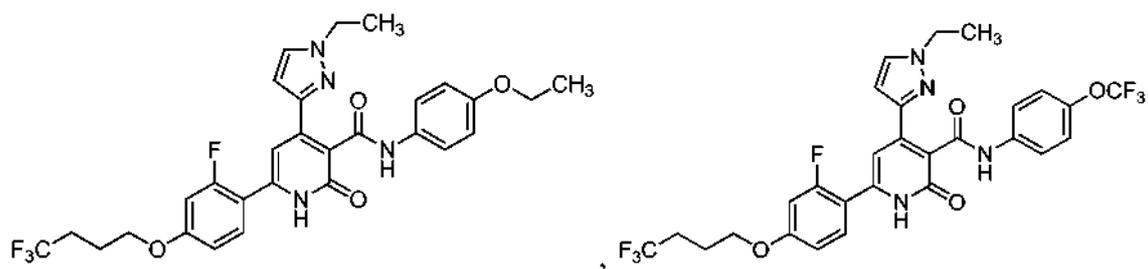
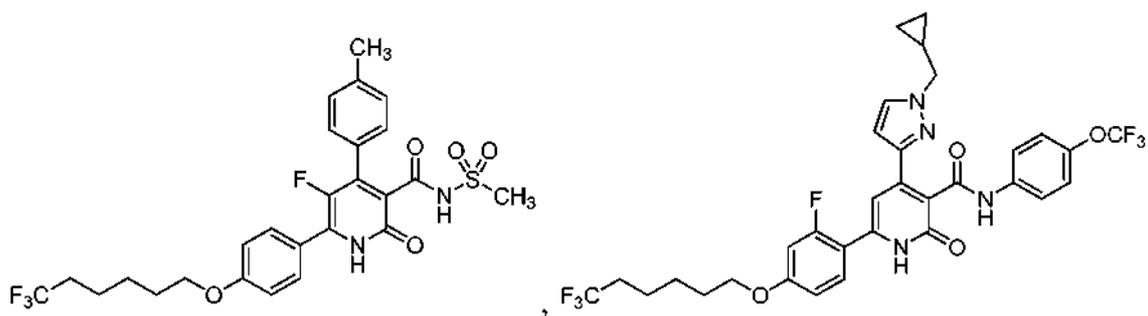
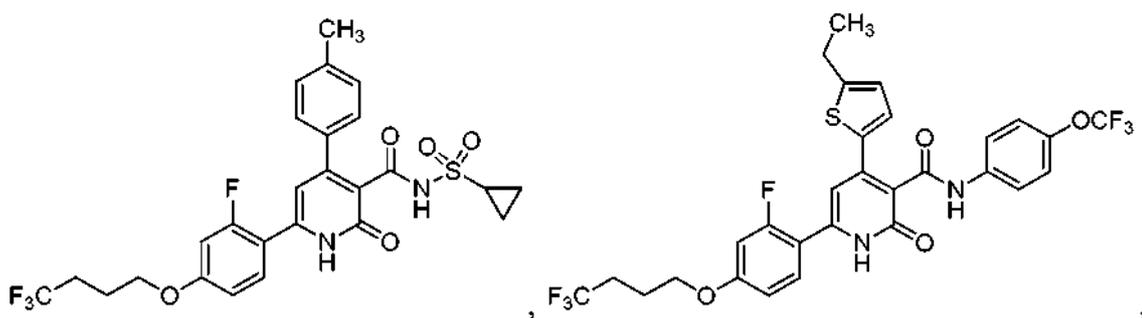
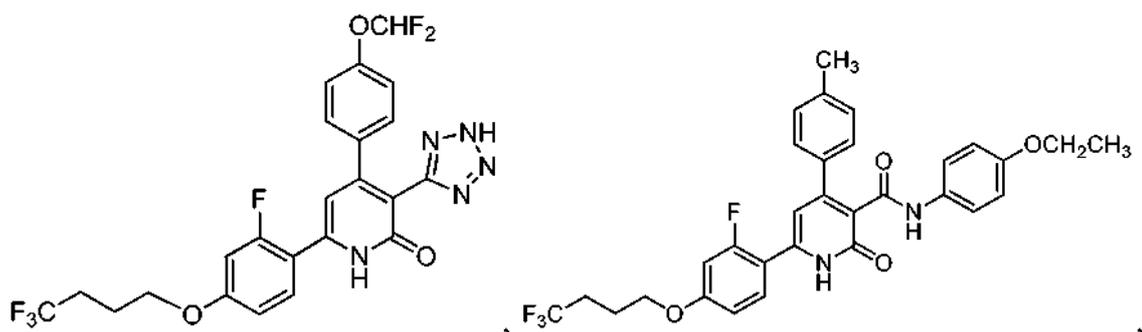
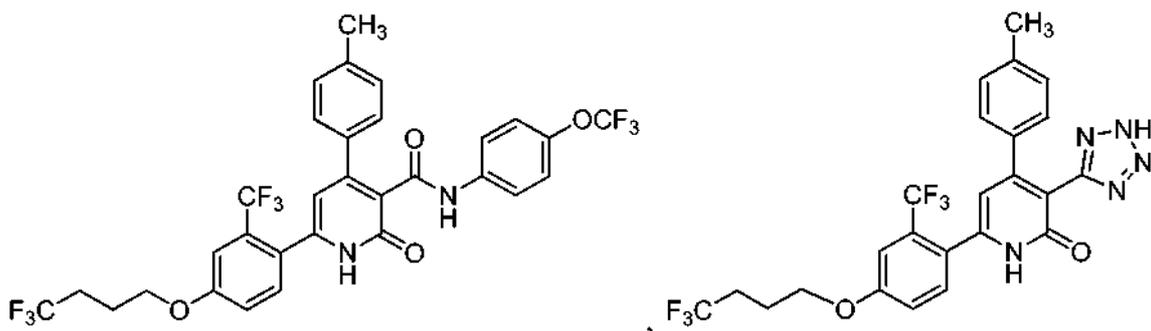


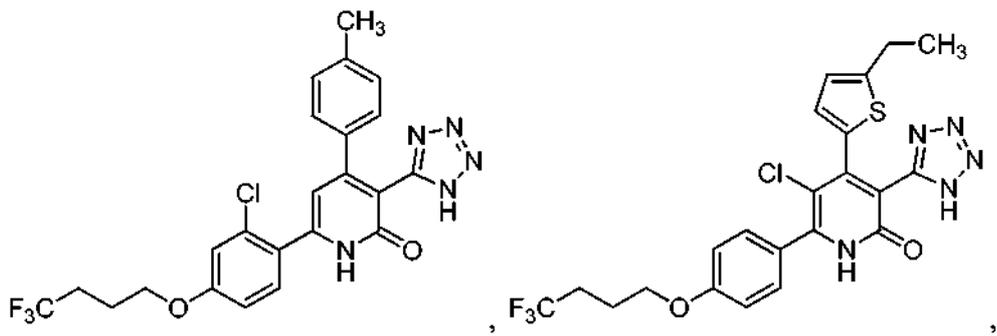
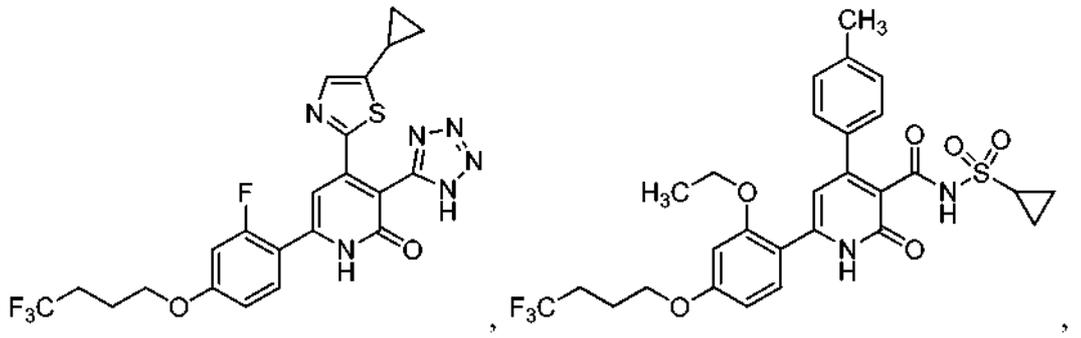
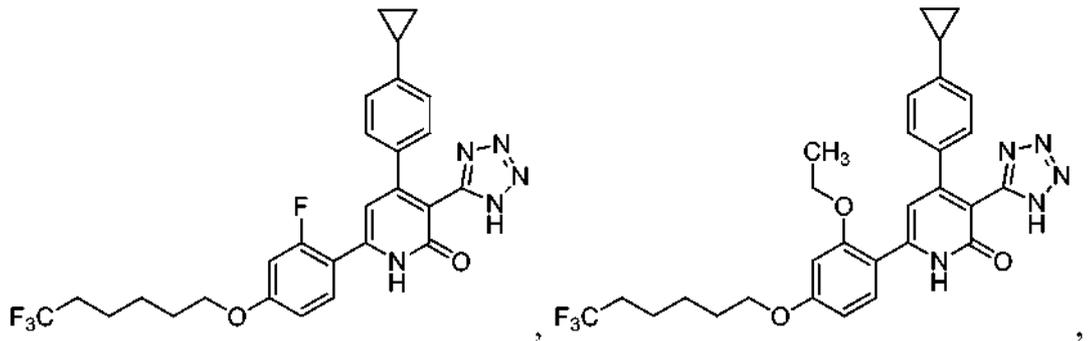
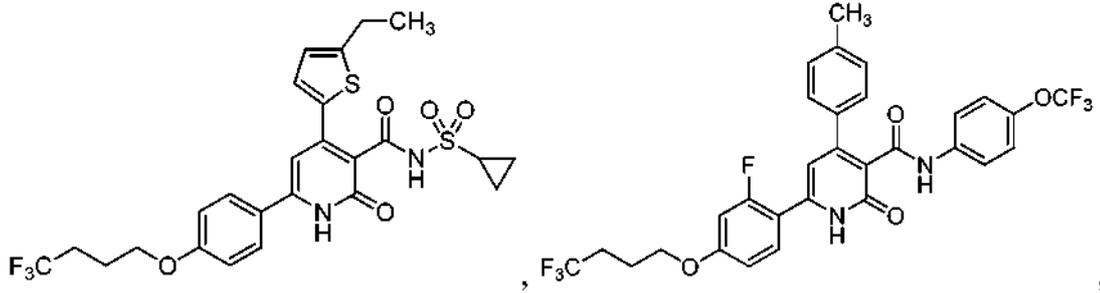


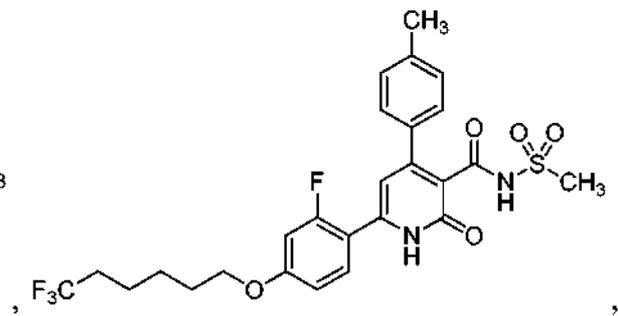
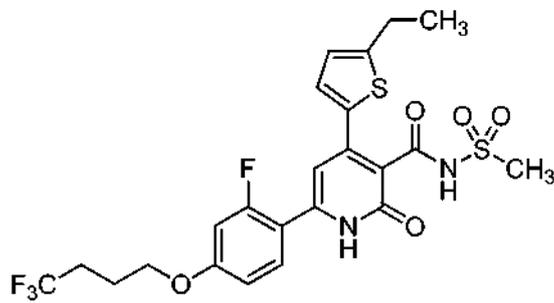
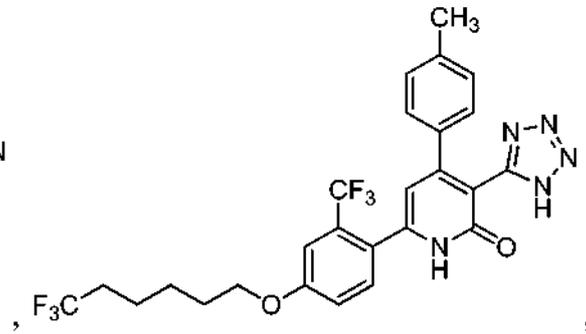
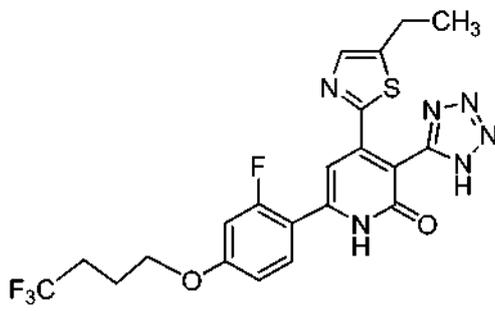
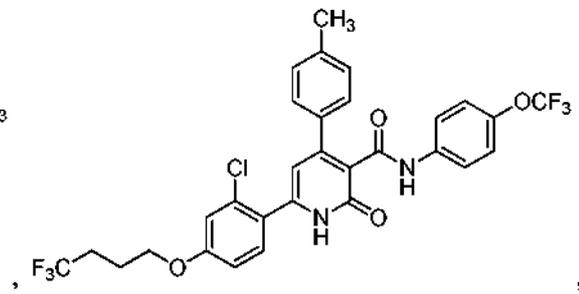
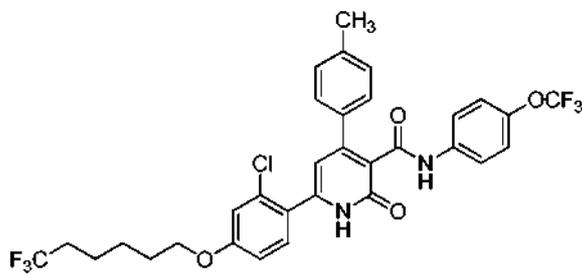
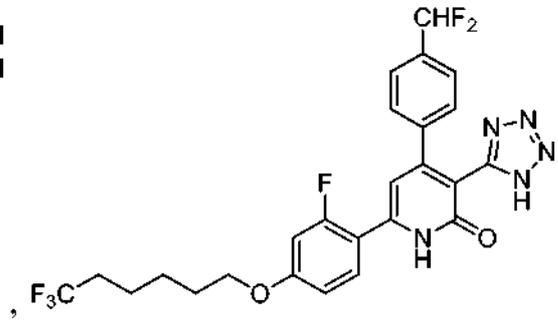
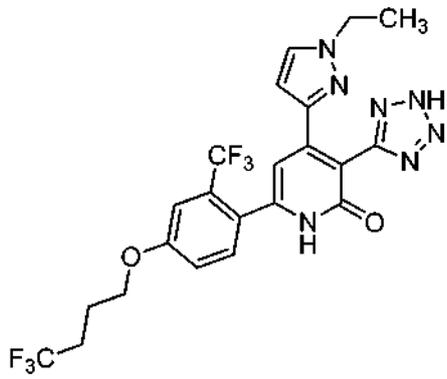


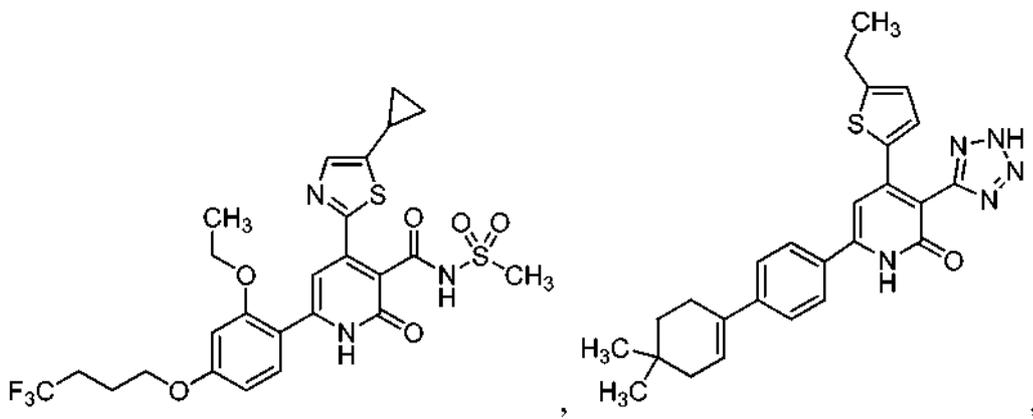
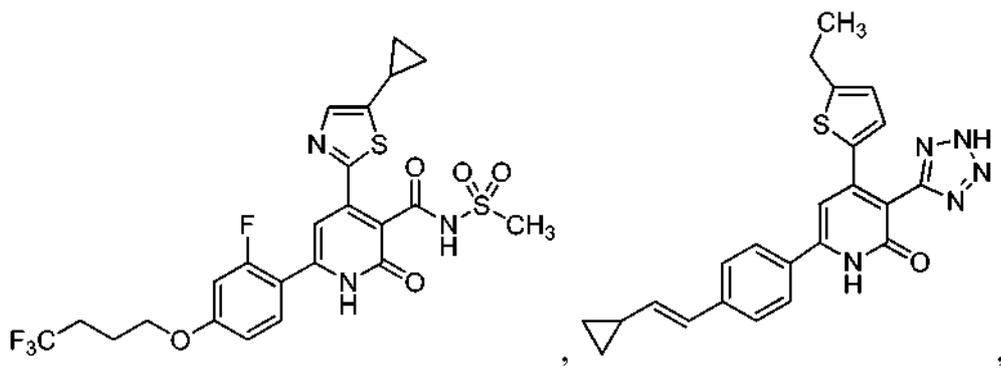
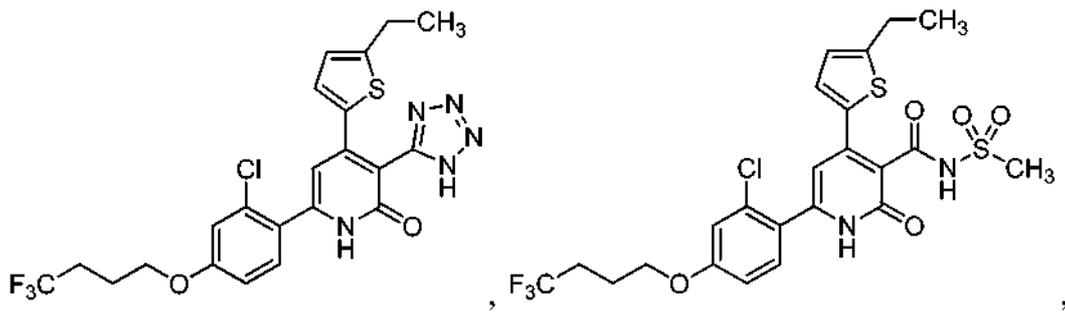
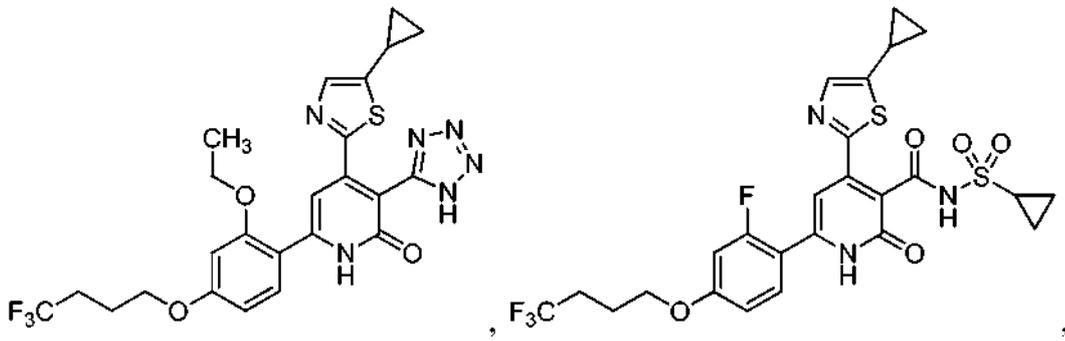


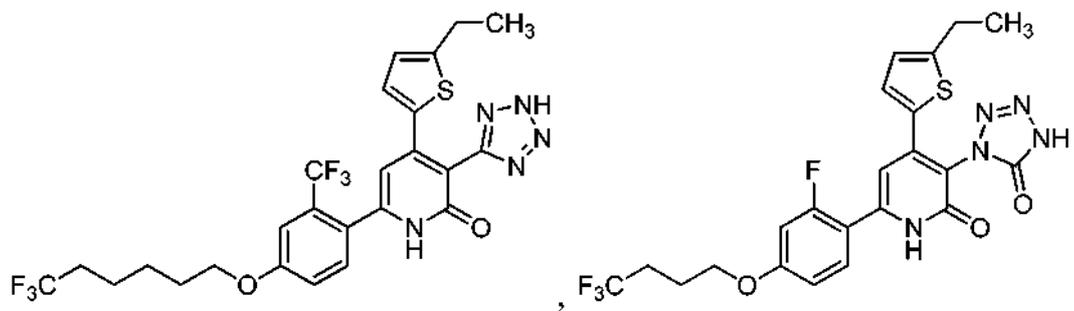
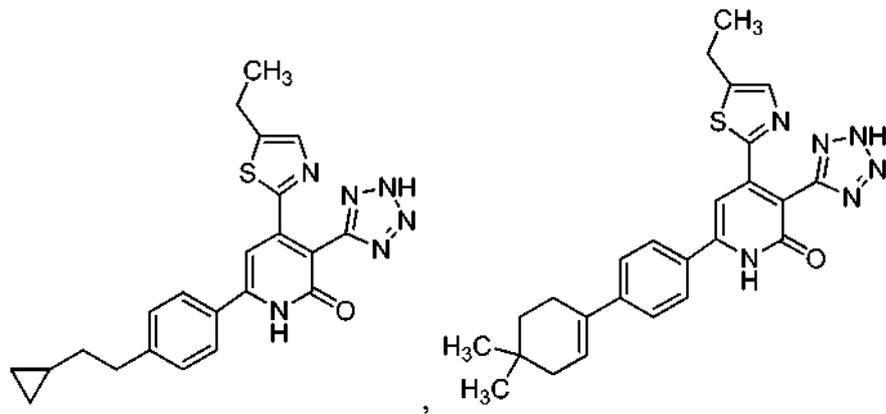
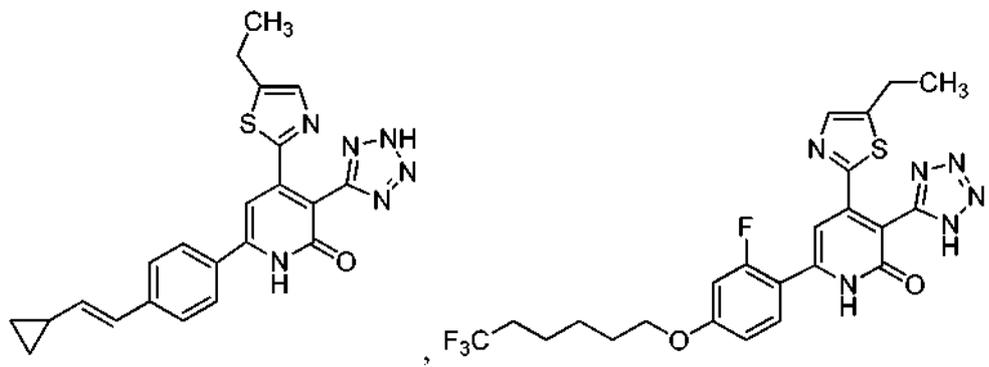
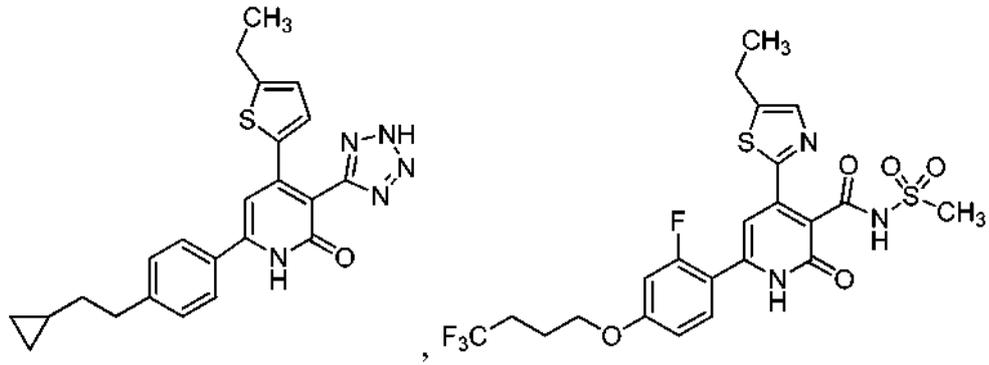


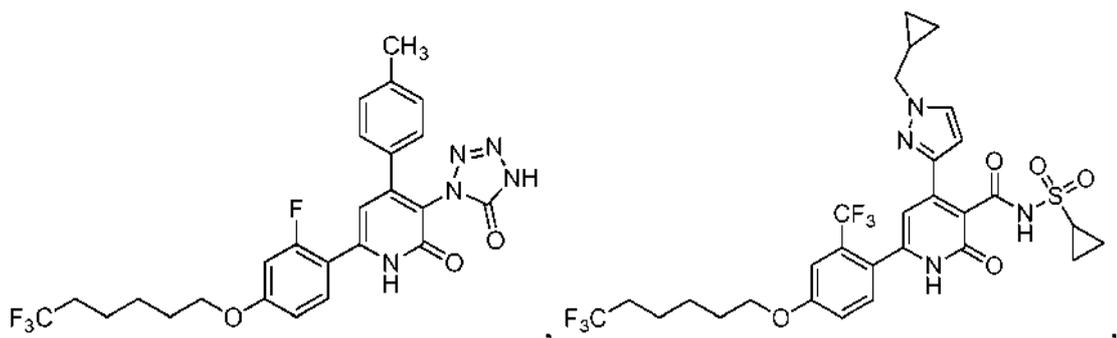
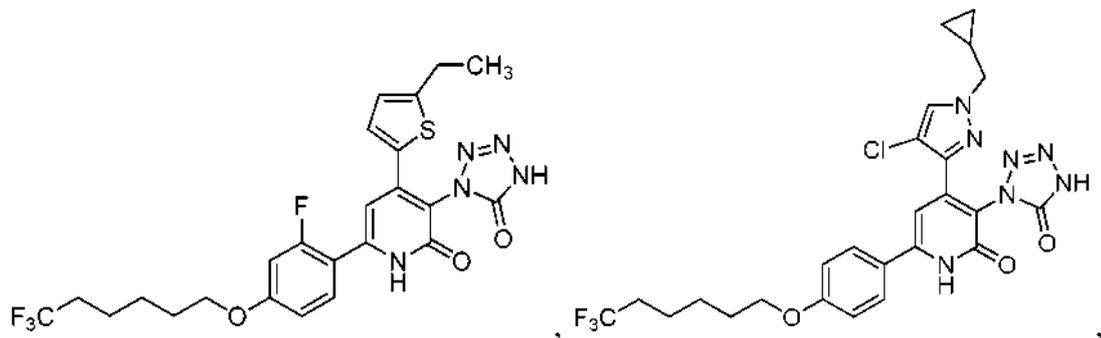
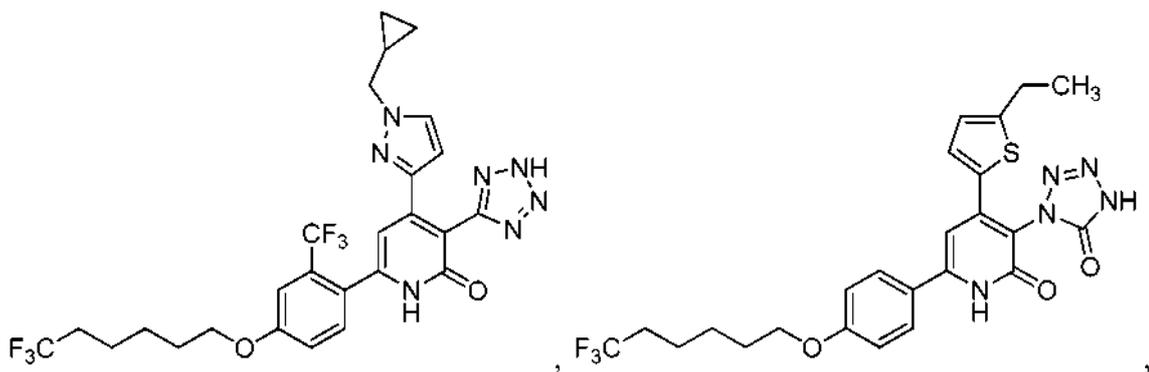
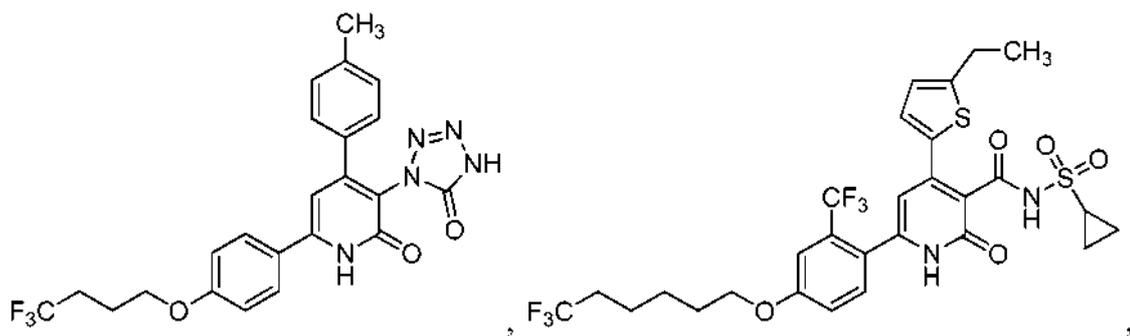


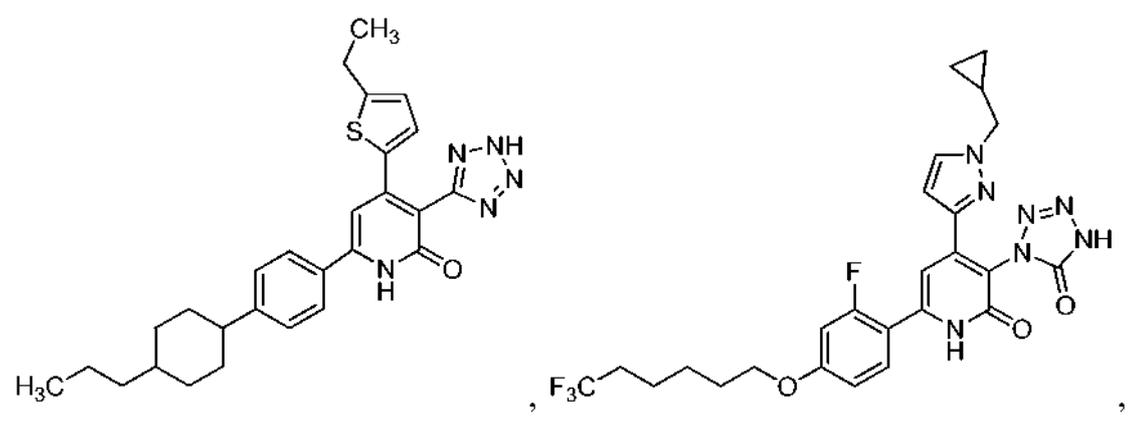
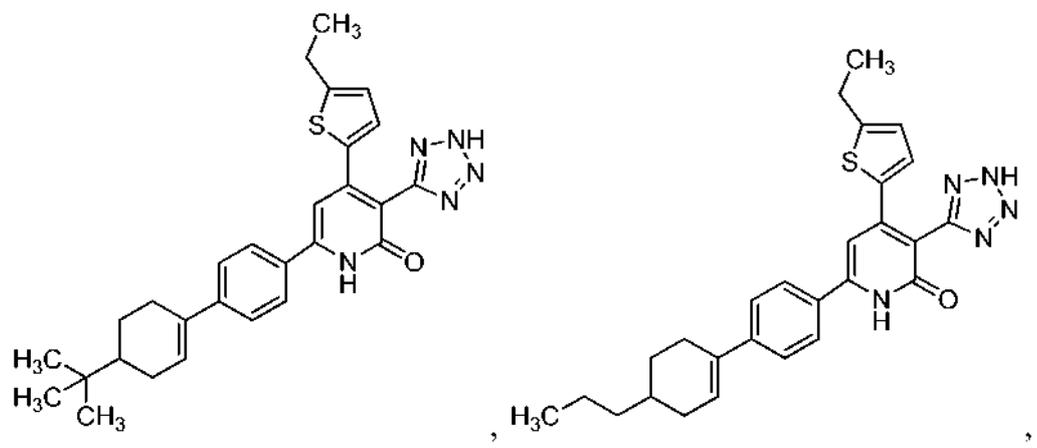
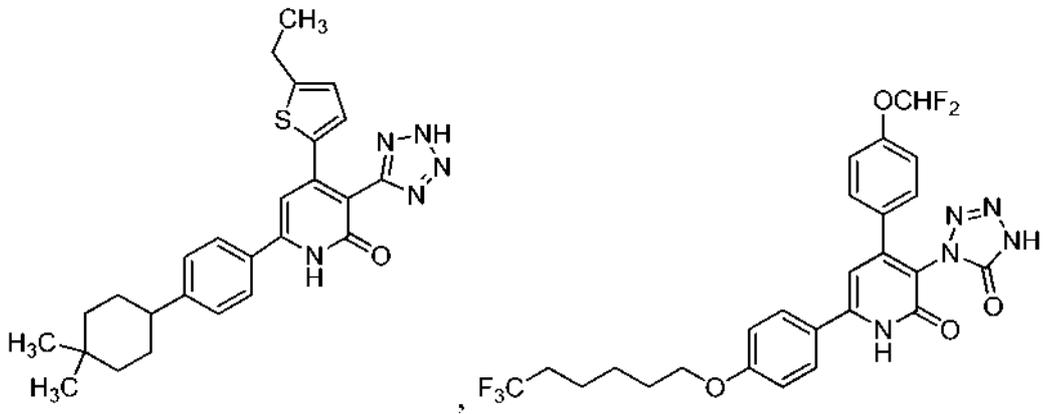


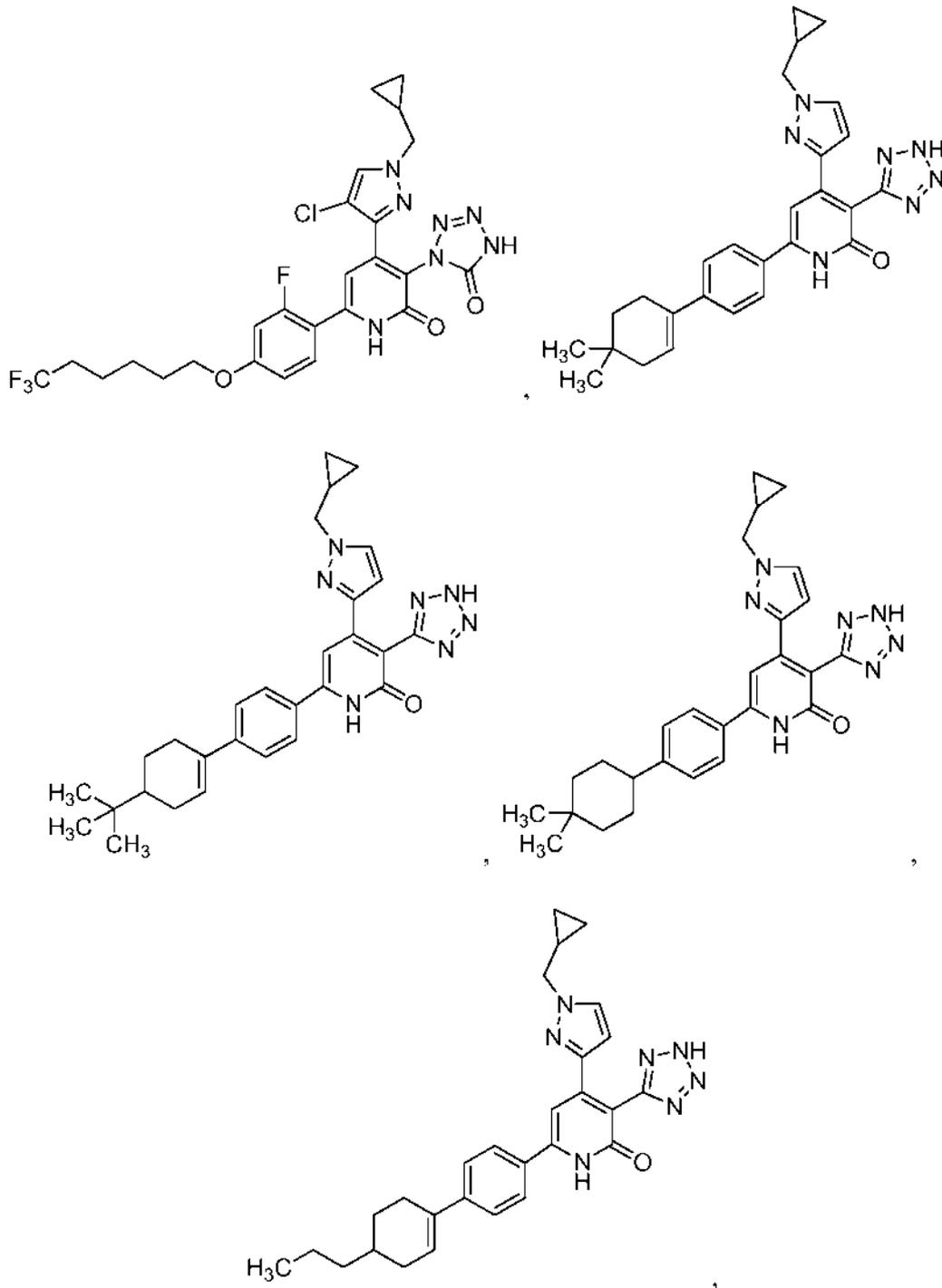








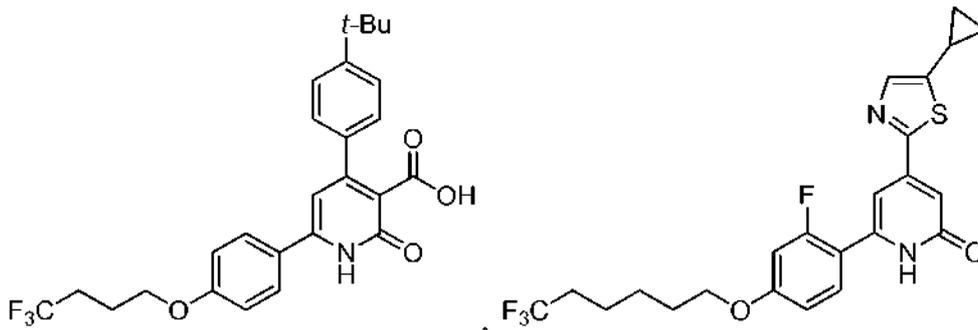




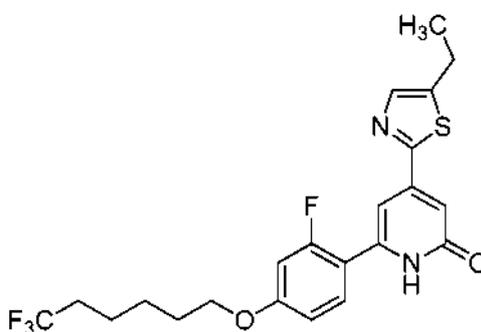
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo, un solvato o un hidrato del mismo.

5

8. Un compuesto seleccionado entre:



o



5

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo, un solvato o un hidrato del mismo.

10 9. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, opcionalmente en combinación de forma simultánea, por separado o secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

15 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que los agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de entre: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antiestenóticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos y supresores del apetito.

20

11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de: un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor del transportador 2 de sodio-glucosa y un inhibidor 11b-HSD-1.

25 12. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para usar en terapia.

13. un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hígado graso no alcohólico (HGNA), incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retardada de las heridas, aterosclerosis y sus secuelas, función cardíaca anómala, isquemia miocárdica, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), isquemia no cardíaca, trastornos lipídicos o glaucoma.

30 14. Un compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13, en donde el compuesto se usa de forma simultánea, por separado o secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

35