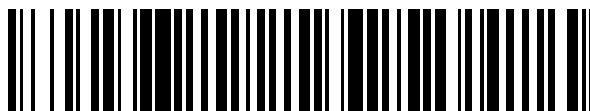


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 574**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2015 PCT/US2015/018874**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2015 WO15134701**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2015 E 15710687 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 3114121**

54 Título: **Inhibidores de MGAT2 dihidropiridinona para su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos**

30 Prioridad:
07.03.2014 US 201461949506 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.02.2019

73 Titular/es:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:
MENG, WEI y
ZHAO, GUOHUA

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 700 574 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

Inhibidores de MGAT2 dihidropiridinona para su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona nuevos compuestos de heteroarildihidropiridinona y análogos de los mismos, que son inhibidores de MGAT2, a composiciones que los contienen y a dichos compuestos para su uso, por ejemplo, para el tratamiento o profilaxis 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.

15

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 GLP1 [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

A. Attia et al, en *Egypt. J. Chem.* 26, n.º 5, páginas 447-452 (1983) desvelan la síntesis de algunas 3-ciano-5,6-dihidropiridina-2-onas. En el documento WO 2013/082345 se han desvelado inhibidores de la MGAT2

40 **Sumario de la invención**

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

45

En el presente documento también se divulgan 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 transportador 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.

50

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento y/o profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con la 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 dolencias que lo componen, trastornos del metabolismo de la glucosa y los lípidos, y otras dolencias.

55

Los compuestos de la invención pueden usarse en terapia.

60

Los compuestos de la invención pueden usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis 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.

65

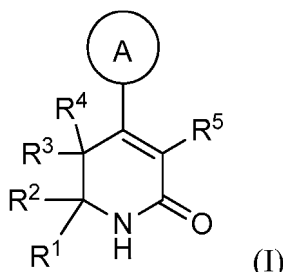
Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las

reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

5 I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

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



10 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo, un solvato o un hidrato del mismo, en la que:

15 el anillo A es, de forma independiente, un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en la que dicho heteroarilo está sustituido con 0-1 R⁶ y 0-2 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 la que 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 la que dicha cadena de hidrocarburos puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada);

20 R² se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona independientemente entre: H, F, alquilo C₁₋₄ y CN;

R⁴ se selecciona independientemente entre: H, F y alquilo C₁₋₄;

25 R³ y R⁴ se pueden combinar con el átomo de carbono al que están unidos para formar un carbociclo de 3 a 6 miembros;

R⁵ se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C₁₋₆, CN, -NO₂, R^c, -NH₂, -(CH₂)_n-(X)_t-(CH₂)_mR^c, -CONH(alquilo C₁₋₆) y -NHCOX₁SO₂Rⁱ;

X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en O, S, NH, CONH y NHC(O);

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

R⁶ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^h, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_m-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_m-NR^fRⁱ, 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; como alternativa, R⁶ y R⁷, junto con los átomos de carbono al que están unidos, se combinan para formar un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R⁹;

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, COOH y -(CH₂)_nR^c;

40 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C₁₋₁₀, 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), 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 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 el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^d;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, CN, -NO₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, tetrazolilo, OBn y fenilo;

50 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;

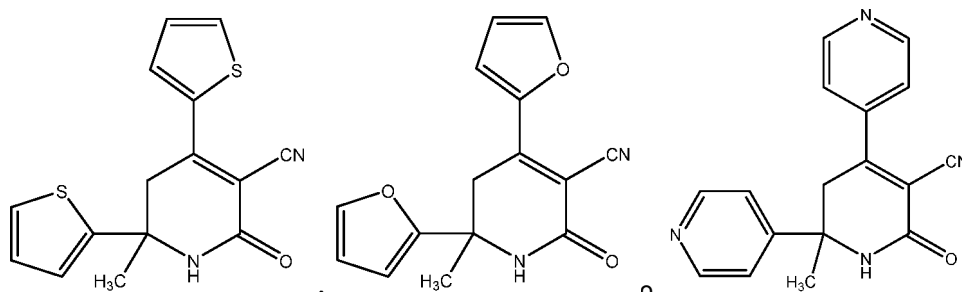
R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

55 R^h, en cada caso, se selecciona independientemente entre: OH, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

Rⁱ, en cada caso, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en 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;

5 con la condición de que el compuesto no sea



10 En un segundo 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 del primer aspecto, en la que:

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

R^3 se selecciona independientemente entre: H, F, alquilo C_{1-4} y CN;

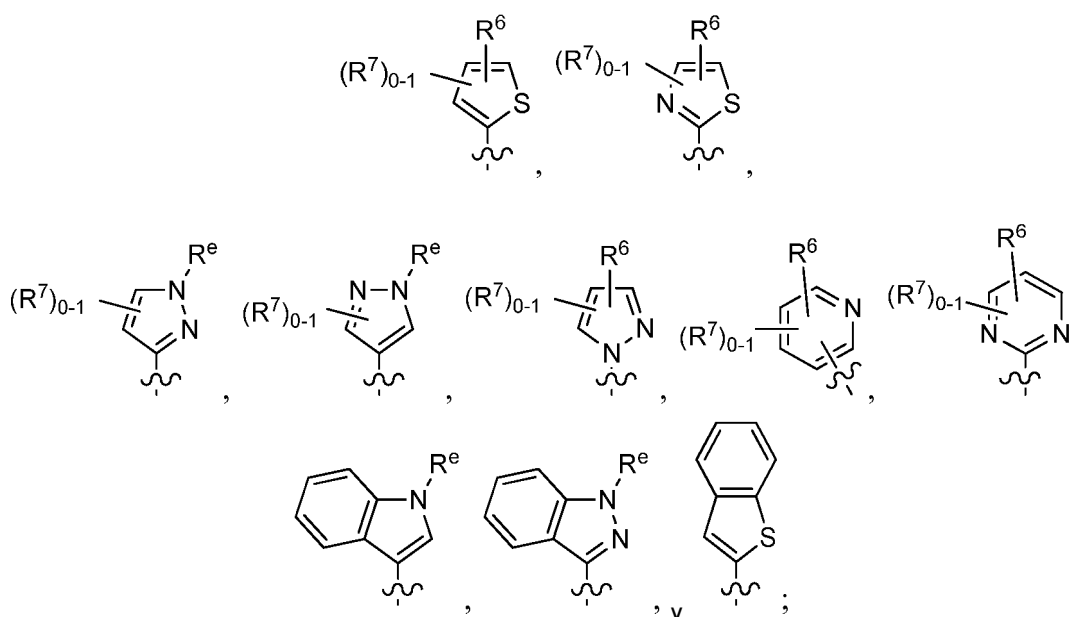
R^4 se selecciona independientemente entre: H, F y alquilo C_{1-4} ;

20 R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , haloalcoxi C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , haloalquiltio C_{1-10} , $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $-\text{CONH}(\text{alquilo } C_{4-20})$, $-\text{CONH}(\text{haloalquilo } C_{4-20})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_s\text{O}(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_s\text{O}(\text{haloalquilo } C_{1-6})$, R^c , y $-(\text{CH}_2)_n-(\text{O})_t-(\text{CH}_2)_m R^c$; y

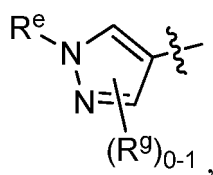
R^d , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , tetrazóliolo, OBn y fenilo.

25 En un tercer 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 la que:

30 el anillo A se selecciona independientemente entre:



35 R^1 se selecciona independientemente entre: (fenilo sustituido con 1 R^b y 0-2 R^g),



y una cadena de hidrocarburo C₁₋₁₂ sustituido con 0-1 R^a; en la que dicha cadena de hidrocarburos puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada;

R² se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona independientemente entre: H y F;

R⁴ se selecciona independientemente entre: H y F;

R⁵ se selecciona independientemente entre: CN, -NH₂, -CONH(alquilo C₁₋₆), R^c, -NHCOCH₂SO₂(alquilo C₁₋₄) y -CONH(Ph sustituido con 0-1 R^g);

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

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

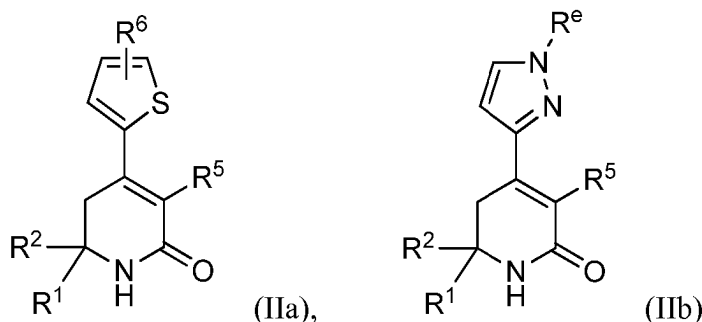
R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈ y haloalcoxi C₁₋₁₀;

R^c es un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; y

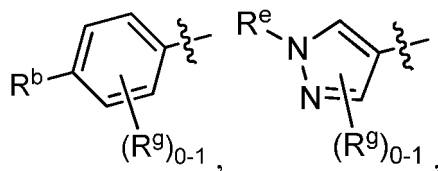
R^g, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (IIa) o (IIb):



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 la que:

R¹ se selecciona independientemente entre:



y (una cadena de hidrocarburos C₁₋₁₂; en la que dicha cadena de hidrocarburos puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada);

R² se selecciona independientemente entre: CF₃ y CH₃;

R⁵ se selecciona independientemente entre: CN, tetrazolilo, -NHCOCH₂SO₂(alquilo C₁₋₄) y -CONH(4-alcoxi C₁₋₄-Ph);

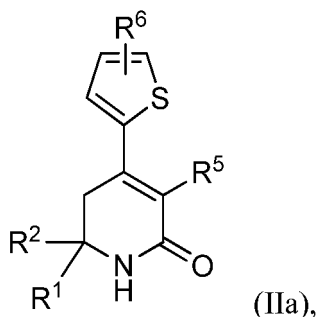
R⁶ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₄N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R^b se selecciona independientemente entre: -O(CH₂)₁₋₆CF₃, y -O(CH₂)₁₋₄CF₂CF₃;

R^e se selecciona independientemente entre: -(CH₂)₁₋₆CF₃, y -(CH₂)₀₋₁(cicloalquilo C₃₋₆); y

R^g se selecciona independientemente entre: halógeno y alcoxi C₁₋₄.

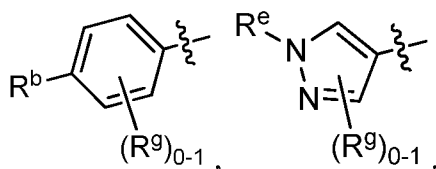
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (IIa):



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 la que:

5

R¹ se selecciona independientemente entre:



10 y (una cadena de hidrocarburos C₁₋₁₂; en la que dicha cadena de hidrocarburos puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada);

R² se selecciona independientemente entre: CF₃ y CH₃;

R⁵ se selecciona independientemente entre: CN, tetrazolilo, -NHCOCH₂SO₂(alquilo C₁₋₄) y -CONH(4-alcoxi C₁₋₄-Ph);

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

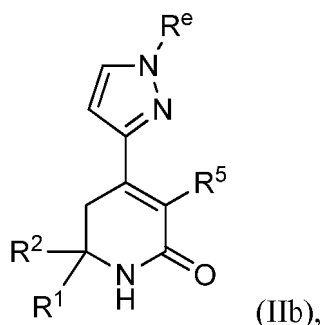
R^b se selecciona independientemente entre: -O(CH₂)₁₋₆CF₃, y -O(CH₂)₁₋₄CF₂CF₃;

R^e se selecciona independientemente entre: -(CH₂)₁₋₆CF₃, y -(CH₂)₀₋₁(cicloalquilo C₃₋₆); y

R⁹ se selecciona independientemente entre: halógeno y alcoxi C₁₋₄.

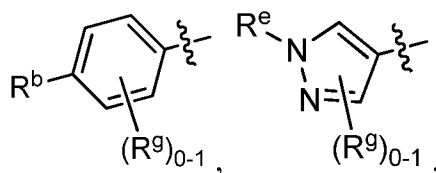
20

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (IIb):



25 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 la que:

R¹ se selecciona independientemente entre:



30

y (una cadena de hidrocarburos C₁₋₁₂; en la que dicha cadena de hidrocarburos puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada);

R² se selecciona independientemente entre: CF₃ y CH₃;

R⁵ se selecciona independientemente entre: CN, tetrazolilo, -NHCOCH₂SO₂(alquilo C₁₋₄) y -CONH(4-alcoxi C₁₋₄-Ph);

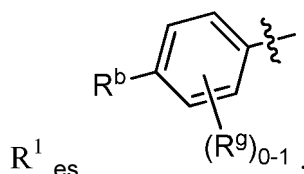
5 R⁶ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₄N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆;

R^b se selecciona independientemente entre: -O(CH₂)₁₋₆CF₃, y -O(CH₂)₁₋₄CF₂CF₃;

R^e se selecciona independientemente entre: -(CH₂)₁₋₆CF₃, y -(CH₂)₀₋₁(cicloalquilo C₃₋₆); y

R⁹ se selecciona independientemente entre: halógeno y alcoxi C₁₋₄.

10 En un quinto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), (IIa) o (IIb), 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 la que:



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

20 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.

25 Los compuestos de la presente invención pueden tener valores de Cl₅₀ de hMGAT2 ≤ 1 μM, usando el ensayo de LCMS de MGAT2.

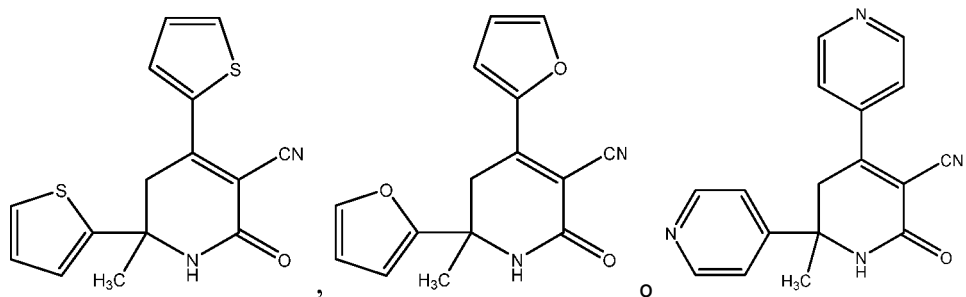
Los compuestos de la presente invención pueden tener valores de Cl₅₀ de hMGAT2 ≤ 0,5 μM, usando el ensayo de LCMS de MGAT2.

30 Los compuestos de la presente invención pueden tener valores de Cl₅₀ de hMGAT2 ≤ 0,1 μM, usando el ensayo de LCMS de MGAT2.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

35 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 o un solvato del mismo.

40 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



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

45 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 o un solvato del mismo.

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

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

5 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, 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).

10 Los compuestos de la invención pueden usarse en un método para el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con la MGAT2, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

15 Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de 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 (NAFLD), incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (NASH), retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retardada de las heridas, aterosclerosis y sus secuelas, funcionamiento cardíaco anómalo, 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 Los compuestos de la invención pueden usarse en un método para el tratamiento de la diabetes, hiperglucemia, diabetes gestacional, obesidad, dislipidemia e hipertensión, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

30 Los compuestos de la invención pueden usarse en un método para el tratamiento de la diabetes, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

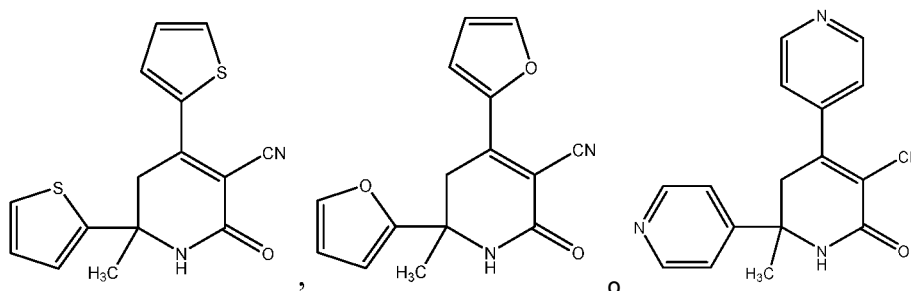
35 Los compuestos de la invención pueden usarse en un método para el tratamiento de la hiperglucemia, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

40 Los compuestos de la invención pueden usarse en un método para el tratamiento de la obesidad, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

45 Los compuestos de la invención pueden usarse en un método para el tratamiento de la dislipidemia, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

50 Los compuestos de la invención pueden usarse en un método para el tratamiento de la hipertensión, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, 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, o



para su uso en terapia.

5 Los compuestos de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con la MGAT2.

También se desvela en el presente documento el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con la MGAT2.

10 Los compuestos de la invención pueden usarse en un método para el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con la MGAT2, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer y un segundo agente terapéutico, en el que el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención. Preferiblemente, el segundo agente terapéutico, por ejemplo, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo, un miembro seleccionado entre 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.

20 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.

25 En los casos en los que se desee, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más tipos diferentes de agentes antidiabéticos y/o uno o más tipos diferentes de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada 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 farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

30 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 (DPP4) (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 PPAPy, 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, moduladores de la señalización de la leptina (por ejemplo, metreleptina) y/o insulina.

45 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 los receptores de MCHR1, oxintomodulina, naltrexona, péptido amilina, moduladores del receptor de NPY Y5, moduladores del receptor de NPY Y2, moduladores del receptor 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.

50 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.

60 La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos 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. Adicionalmente, 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.

65 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
 5 constitución química, pero se diferencian con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio. A menos que se indique otra cosa, 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.
 10

Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, 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.
 15

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.
 20

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
 25 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.
 30

A menos que se indique otra cosa, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no completas tiene átomos de hidrógeno suficientes para completar las valencias.
 35

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileo" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Como ejemplos, "alquilo C₁ a C₁₂" o "alquilo C₁₋₁₂" (o alquileo), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆,
 40 C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂; "alquilo C₄ a C₁₈" o "alquilo C₄₋₁₈" (o alquileo), pretende incluir grupos alquilo C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, y C₁₈. Además, 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 "alquileo 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 forma análoga, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicados unidos
 65

a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

"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.

"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 forma análoga, "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-.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos 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 "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo ciclados. cicloalquenilo C₄₋₆ pretende incluir grupos cicloalquenilo C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "resto carbocíclico" quiere decir cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o un anillo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [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 muestra anteriormente, los anillos con puentes también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, salvo que se especifique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Cuando se usa el término "carbociclo", 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 a dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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.

Grupos "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos, que incluyen, 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.

El término "bencilo", 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.

Como se usa en el presente documento, el término "heterociclo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" quiere decir cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros o un anillo 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. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en el que R es H u otro sustituyente, en caso de estar 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. Un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, 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.

5 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*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromanilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, 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, fenazínilo, fenotiazínilo, fenoxatínilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidono, 4-piperidono, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidono, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, 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.

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

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

35 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 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).

40 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 prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, 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.

45 Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

50 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, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en el que R es H u otro sustituyente, en caso de estar definido). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 o 2).

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

5 Los anillos con puentes también se incluyen 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. Nótese que un puente
10 siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados 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.
15

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

20 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
25 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-metiletoxicarbonilo, y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); (3) los de tipo
30 carbamato alifático, tales como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) los de tipo carbamato de alquilo cíclicos tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) los de tipo alquilo tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano tal como trimetilsilano; (7) los tipo que contienen tiol tales como feniltiocarbonilo y ditiassuccinilo; 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.
35

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. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en el presente
40 documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

En los casos en los que hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxido de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).
45

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. Por lo tanto, 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.
50

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.
55

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.
60

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales que están también dentro del alcance de la presente invención. A menos que se indique otra cosa, se entiende que la referencia a un compuesto de la invención incluye la
65

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.

5 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. 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
10 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 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,
15 toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

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
20 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*, 22ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido (2012).

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

- 30 a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., *Methods in Enzymology*, 112: 309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, págs. 113-191, Krogsgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8: 1-38 (1992);
- 35 d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);
- e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); y
- 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, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo,
45 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, Reino Unido (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*,
55 tercera edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números másicos. 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 marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

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

5 solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a 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. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

10 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.

15 Todas las mediciones están sujetas a error experimental y están dentro del alcance de la presente invención.

Cuando la invención se describe o caracteriza por cualquiera de las figuras o tablas desveladas, se entiende que todas las variaciones dentro de las limitaciones y/o márgenes de error de los experimentos y la tecnología están contempladas.

20 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 minutos, "h" para hora u horas, "t.a." 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." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "MS" o "Espec. de masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para cromatografía líquida con 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.

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	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DMA	dimetilamina
DME	éter dimetílico
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
AlCl ₃	cloruro de aluminio
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo

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
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	triethylamina
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
FG	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 de síntesis 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.

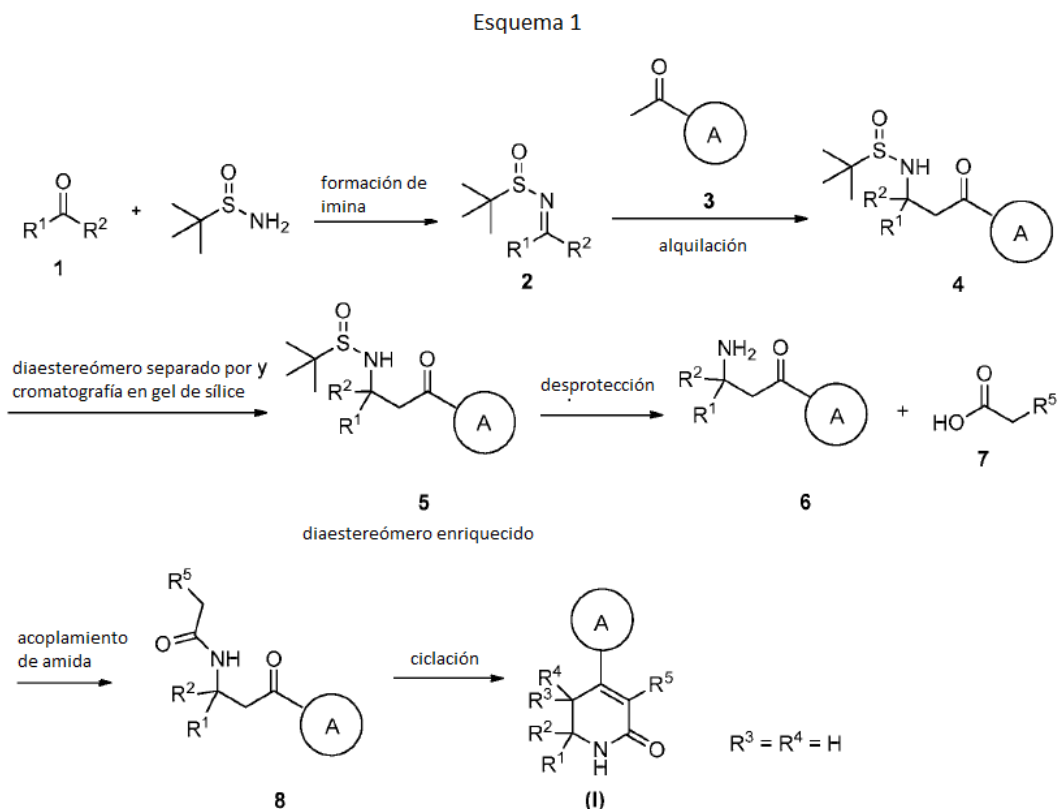
Los nuevos compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en la presente sección. Asimismo, en la descripción de los métodos de síntesis descritos a continuación, se entenderá que todas condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de la 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 a modo de ejemplo 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, Wuts, P. G. M. 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 in 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.

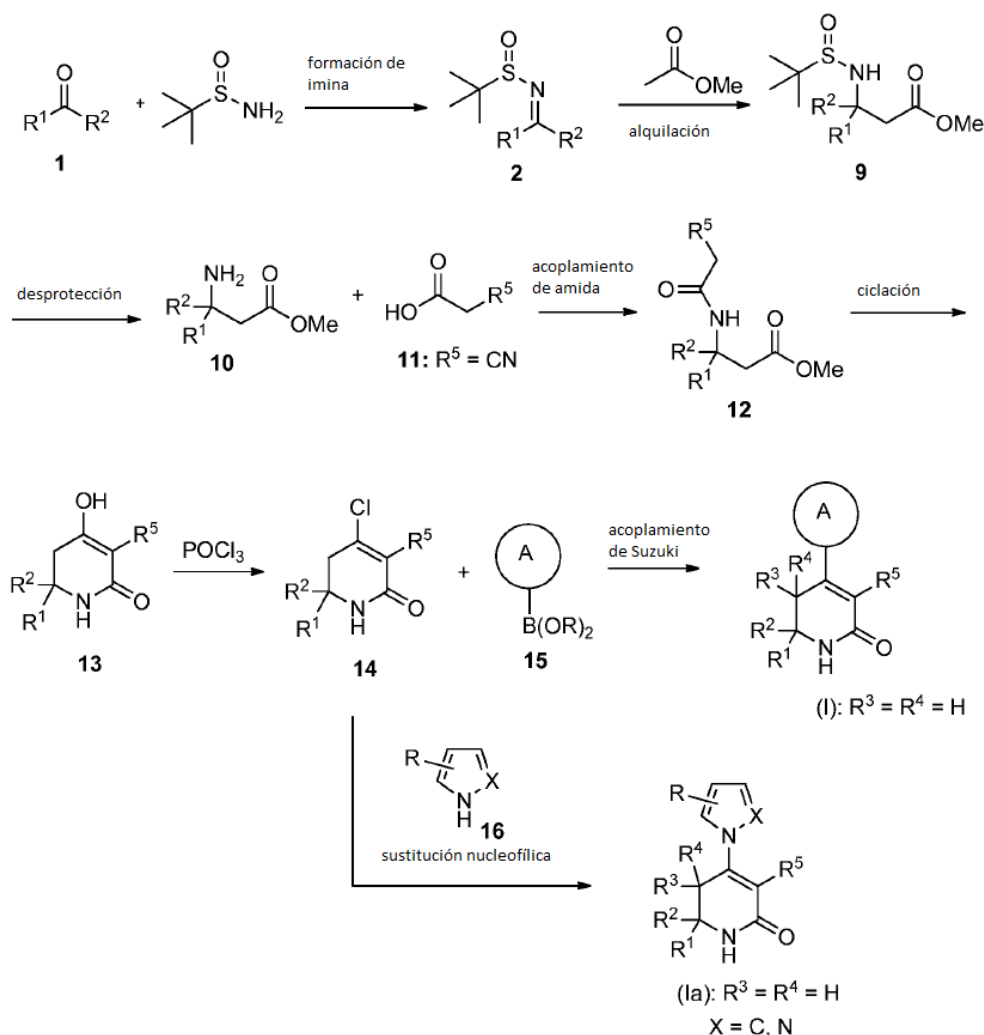
Los compuestos de Fórmula (I), enantiómero único, en la que $R^3 = R^4 = H$, pueden fabricarse de acuerdo con el esquema 1. La cetona **1** se agita con 2-metilpropano-2-sulfinamida en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como $Ti(OEt)_4$, en un disolvente tal como THF a temperatura de reflujo para proporcionar la imina **2**. Otros ácidos de Lewis, disolventes y temperaturas pueden usarse según lo determinado por los expertos en la técnica. La imina **2** se alquila con cetona **3** en presencia de una base, tal como LiHMDS, KHMDS, NaHMDS o LDA en un disolvente aprótico tal como THF o éter a una temperatura que varía de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a temperatura ambiente para proporcionar β -amino cetona **4** as una mezcla de dos diastereómeros, que puede separarse por cromatografía sobre gel de sílice para dar el isómero deseado **5**. Otros enolatos metálicos (tal como titanio enolato), disolventes, y temperaturas pueden usarse según lo determinado por los expertos en la técnica (Tang, T.P. et al., *J. Org. Chem.*, 64:12-13 (1999), *J. Org. Chem.*, 67:7819-7832 (2002)). Preferiblemente, opcionalmente se puede usar S- o R-2-metilpropano-2-sulfinamida para generar cada uno de los enantiómeros puros ópticamente de la imina **2** que pueden permitir la inducción quirar para preparar cetona **5** enriquecida diastereómicamente. En estos casos, la mezcla del producto se puede purificar aún más mediante cromatografía diastereómicamente. En estos casos, la mezcla del producto se puede purificar aún más mediante cromatografía sobre gel de sílice para obtener los productos deseados con un exceso diastereomérico de $> 97\%$. La β -sulfinamido cetona **5** formada de esta manera se desprotege usando HCl en un disolvente adecuado, tal como MeOH para proporcionar β -amino cetona **6**. Pueden emplearse otras condiciones para retirar el grupo *t*-butilsulfinilo según determine un experto en la técnica. La β -amino cetona **6** se acila con ácido carboxílico **7** usando las condiciones descritas en el Esquema 2, para dar la β -cetoamida **8**. La agitación de la β -ceto amida **8** con una base tal como etóxido sódico en un disolvente adecuado tal como etanol a temperatura ambiente proporciona compuestos que tienen Fórmula (I).



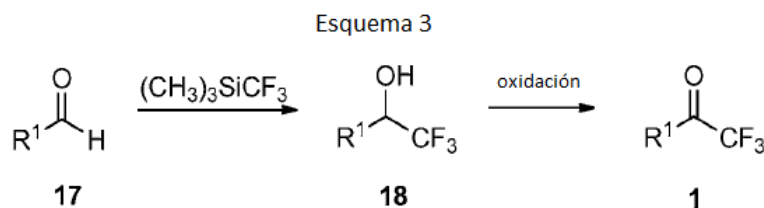
Como alternativa, los compuestos de fórmula (I), en la que $R^3 = R^4 = H$, pueden fabricarse de acuerdo con el esquema 2. La cetona **1** se puede hacer reaccionar con 2-metilpropano-2-sulfinamida en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como $Ti(OEt)_4$, en un disolvente tal como THF a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente a reflujo para proporcionar imina **2**. Otros ácidos de Lewis, disolventes y temperaturas pueden usarse según lo determinado por los expertos en la técnica. La imina **2** se alquila con el enolato de una éster en un disolvente aprótico adecuado, tal como THF o éter, comenzando a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y, a continuación, calentando a $0\text{ }^\circ\text{C}$ o temperatura ambiente para proteger la β -sulfinamido cetona **9** protegida como una mezcla de dos diastereómeros, que puede separarse mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar cada compuesto quirar individual. La generación del éster enolato se logra al tratar el éster, tal como acetato de metilo, con una base adecuada, tal como LiHMDS, KHMDS, NaHMDS o LDA en un disolvente aprótico, tal como THF o éter a una temperatura que varía de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a temperatura ambiente. Otros enolatos metálicos (tal como titanio enolato), disolventes, y temperaturas pueden usarse según lo determinado por los expertos en la técnica (Tang, T.P. et al., *J. Org. Chem.*, 64:12-13 (1999), *J. Org. Chem.*, 67:7819-7832 (2002)). Preferiblemente, opcionalmente se puede usar S- o R-2-metilpropano-2-sulfinamida para generar cada

- uno de los enantiómeros puros ópticamente de la imina **8** que pueden permitir inducción quiral para preparar éster **9** enriquecido diastereoméricamente. En estos casos, la mezcla del producto se puede purificar aún más mediante cromatografía sobre gel de sílice para obtener los productos deseados con un exceso diastereomérico de > 97 %. El grupo *tert*-butil sulfinilo de **9** se retira usando ácidos, tales como HCl y TFA, en un disolvente adecuado, tal como MeOH o dioxano, para generar amino éster **10**. Pueden emplearse otras condiciones para retirar el grupo *t*-butilsulfinilo según determinen los expertos en la técnica. La β -amino cetona **10** se acila con ácido carboxílico **11** para dar la β -cetoamida **12**. La agitación de la β -ceto amida **12** con una base tal como etóxido sódico en un disolvente adecuado, tal como etanol a temperatura ambiente a 80 °C proporciona enol cíclico **13**. También se pueden usar otras condiciones para efectuar la ciclización según lo determinado por los expertos en la técnica. El compuesto **13**, cuando se trata con una cantidad estequiométrica de un agente de cloración, tal como POCl₃, a temperatura elevada en un disolvente inerte tal como tolueno, se convierte en mono-cloruro **14**. El cloruro **14** puede reaccionar con varios reactivos borónicos a través de una reacción de acoplamiento cruzado de tipo Suzuki para generar compuestos de fórmula (I). Las elecciones de reactivos borónicos, catalizadores, ligandos, bases, disolventes y temperaturas están bien documentadas en la bibliografía y pueden seleccionarse apropiadamente por los expertos en la técnica. Como alternativa, el cloruro **14** puede reaccionar con los heterociclos **16** que contienen N a través de una reacción de sustitución nucleófila para generar compuestos de fórmula (I).

Esquema 2



- Las α,α,α -trifluorocetonas **1**, en las que $R^2 = CF_3$, pueden fabricarse a partir del correspondiente aldehído **17** como se muestra en el Esquema 3. El aldehído **17** se hace reaccionar con trimetil-(trifluorometil)silano en presencia de una fuente de fluoruro, por ejemplo fluoruro de cesio, usando un disolvente adecuado, tal como dimetoxietano a temperatura ambiente. También se pueden usar otras fuentes de fluoruro, tales como fluoruro de hidrógeno potásico o difluorotrifeniilsilicato de tetrabutilamonio, y otros disolventes, tales como THF o acetonitrilo y metanol. El alcohol de trifluorometilo **18** se oxida usando, por ejemplo, peryodinano de Dess-Martin en un disolvente adecuado tal como CH_2Cl_2 .



IV. BIOLOGÍA

5

En mamíferos, hay dos rutas de síntesis de triglicéridos: la ruta del glicerol-3-fosfato y la ruta del monoacilglicerol. La primera es principalmente responsable del almacenamiento de energía en los tejidos periféricos, como la grasa, el hígado, el músculo esquelético; la última es esencial para la absorción de la grasa de la dieta que tiene lugar en el intestino delgado. 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.

10

15

La monoacilglicerol aciltransferasa 2 (MGAT2) es una aciltransferasa unida a la membrana que pertenece a la familia de genes de la diacilglicerol aciltransferasa 2 (DGAT2). Se expresa a niveles elevados y de forma selectiva en el intestino delgado. La delección genética de MGAT2 en ratones disminuyó la velocidad de absorción de los triglicéridos ingeridos por vía oral, lo que indica que MGAT2 desempeña un papel importante en la ruta intestinal de MGAT/DGAT [Yen, C.L. et al., *Nat. Med.*, 15(4):442-446 (2009); Okawa, M. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 390 (3):377-381 (2009)]. Cuando se les expuso de forma crónica a una dieta rica en grasas, a diferencia de los ratones de tipo salvaje que se volvieron obesos, los ratones defectuosos en MGAT2 resistieron el impacto de la alimentación rica en grasas y tuvieron un peso corporal menor, menos adiposidad y menos acumulación de grasa hepática. A diferencia de los ratones hiperinsulinémicos de tipo salvaje después de una exposición a niveles altos de grasa, la delección de MGAT2 normaliza el nivel de insulina y disminuye la glucosa en ayunas. En la prueba de tolerancia a la glucosa, también tuvieron una desviación mejorada de la glucosa. En consonancia con su perfil glucémico mejorado, los ratones defectivos en MGAT2 también presentaron un nivel mayor de GLP1, una hormona intestinal incretina que afecta profundamente al metabolismo de la glucosa [Yen, C.A. et al., *Nat. Med.*, 15 (4):442-446 (2009)]. En conjunto, se espera que la inhibición de MGAT2 a través de la intervención farmacológica proporcione el mismo beneficio que el demostrado en los ratones defectivos, *por ejemplo*, resistencia al aumento de peso o, a la inversa, reducción de la masa corporal grasa. Además, la inhibición de MGAT2 conduciría a una mejor sensibilidad a la insulina y al metabolismo de la glucosa, lo que conduce a una disminución de la incidencia de la diabetes de tipo II o un tratamiento de la afección diabética.

20

25

30

35

40

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.

45

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

50

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 ilustrativos incluyen seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo de enfermedad metabólica. Los factores de riesgo 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).

55

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado de enfermedad 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.

Como se usa en el presente documento, "prevenir" o "prevención" cubren el tratamiento preventivo (es decir, profilaxis y/o reducción de riesgo) de un estado de enfermedad subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigidas a la probabilidad de la aparición de una patología clínica. 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 de la misma patología clínica, o una similar.

Como se usa en el presente documento, "reducción del riesgo" o "reducir el riesgo" cubren terapias que disminuyen la incidencia del desarrollo de un estado patológico clínico. Por tanto, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

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.

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 recombinante 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 ácido fórmico al 0,1 % en agua con una fase móvil que consiste en ácido fórmico al 0,1 % 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 pasó 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 modo de ionización. Los datos se adquirieron en el modo de monitorización de ion único (SIM), analizando dioleína = m/z 603.6 (PRODUCTO) y 1,2-distearoil-rac-glicerol (IS) = m/z 607,6. La relación entre dioleína y el patrón interno (relación del área máxima) se utiliza para calcular los valores de CI_{50} .

Los ejemplos representados desvelados más adelante se analizaron en los ensayos de MGAT2 *in vitro* descritos anteriormente y se observó que tenían actividad inhibidora de MGAT2. La Tabla 1 a continuación enumera valores de CI_{50} de MGAT2 humano medidos para los siguientes ejemplos. "NA" representa "No analizado".

Tabla 1

Ejemplo N.º	CI_{50} DE h-MGAT LCMS (nM)
1	2,5
2	41
3	370
4	0,9
5	7,8
6	2,2
7	9
8	1,5
9	32

ES 2 700 574 T3

10	> 2 µM < 10 µM
11	873
12	363
13	19,4
14	72,1
15	14,5
16	34
17	16,6
18	24,5
19	31,8
20	74,7
21	135
22	1,2
23	2,1
24	22,9
25	102
26	43,7
27	185
28	17,6
29	52,1
30	2,7
31	61,9
32	12,6
33	950
34	86,9
35	11,5
36	79,2
37	12,5
38	34,3
39	16,6
40	6,7
41	73,6
42	3,0
43	20,2
44	15,2
45	3,5
46	11,4
47	2,7
48	8,8

49	4,5
50	9,4
51	97,4
52	3,2
53	44,0
54	1,1
55	7,8
56	0,2
57	1,4
58	2,2
59	1,4
60	137
61	120
62	2,1
63	0,7
64	1,1
65	8,8
66	0,5
67	97,6
68	30,2
69	148
70	32,3
71	31,5
72	10,3
73	135
74	15
75	1,5
76	4,2
77	522

5 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 GLP1, GIP, CCK, PYY, PP, amilina.

10 Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, Preferentemente, de seres humanos, para el tratamiento de diversas dolencias y trastornos, que incluyen, pero sin limitación, tratamiento, prevención o ralentización de la progresión de la diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y las dolencias 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, 15 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.

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

5

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. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un transportador seleccionado dependiendo de la ruta de administración escogida y a la práctica farmacéutica normalizada.

10

15

20

25

La frase "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo adicional farmacéuticamente aceptable. Un "transportador farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, que incluyen, *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.

30

35

Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con un número de factores bien dentro del alcance de los expertos en la materia. Estas 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 principio; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Dichos transportadores 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 transportadores 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), 22^a edición, Pharmaceutical Press (2012).

40

45

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará 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.

50

A modo de guía general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usa 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.

55

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

60

Las formas farmacéuticas (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 principio activo estará habitualmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95% en peso basado en el peso total de la composición.

65

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.

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, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

5 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.

15 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 antidislipidémicos, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes hipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antiestenténicos, agentes antipancreáticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos, agentes que mejoran la memoria, agentes anti-demencia, agentes promotores de la cognición, supresores del apetito, tratamientos de la insuficiencia cardíaca, tratamientos para la enfermedad arterial periférica y agentes antiinflamatorios.

25 En los casos en los que se desee, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más tipos diferentes de agentes antidiabéticos y/o uno o más tipos diferentes de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada 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 farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

30 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 PPAPy, 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 glucocinasa (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 (dapaglifozina, canaglifozina, remaglifozina 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).

45 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.

50 Los compuestos de la presente invención también pueden emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes hipofágicos, tales como dietilpropión, fendimetrazina, fentermina, orlistat, sibutramina, lorcaserina, pramlintida, topiramato, antagonistas de los receptores de MCHR1, oxintomodulina, naltrexona, péptido amilina, moduladores del receptor de NPY Y5, moduladores del receptor de NPY Y2, moduladores del receptor 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).

60 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.

65 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.

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. Adicionalmente, 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.

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. Por lo tanto, 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. 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 de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en el que la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados con MGAT2 (tal como se ha definido anteriormente). El prospecto puede indicar que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se ha definido anteriormente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados con MGAT2. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y el segundo recipientes significa que el recipiente respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la elaboración, el almacenamiento, el transporte y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente se destina a cubrir una botella, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (*por ejemplo*, para una preparación en crema), o cualquier otro recipiente utilizado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno usado para mantener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (*por ejemplo*, cartón o plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (*por ejemplo*, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar fijado físicamente en el exterior del primer recipiente a través de cinta, pegamento, grapas u otro método de unión, o puede acomodarse dentro del segundo recipiente sin otro medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente,

es preferible que el prospecto esté fijado físicamente a través de cinta, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente fijado.

5 El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador, etc. que cita información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información citada se determinará habitualmente por la agencia reguladora que gobierna el área en la que ha de venderse el artículo de fabricación (por ejemplo, la Food and Drug Administration de Estados Unidos). Preferiblemente, 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. Preferiblemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel de aluminio, papel o plástico con la parte de atrás adhesiva, etc.) en el que se ha formado la información deseada (por ejemplo, impresa o aplicada).

15 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.

VI. Ejemplos

20 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 otra cosa, 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.

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

30 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 % de B; detección de UV a 220 nm;

35 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 % 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.

40 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;

45 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.

50 La cromatografía SFC quiral preparativa (a menos que se indique lo contrario) se realizó en un cromatógrafo de SFC Berger Multigram II usando uno de los siguientes métodos:

Método A de SFC quiral preparativa:

55 Columna: CHIRALCEL® OD-H, 30 x 250mm de DI, 5 µ

Caudal: 90 ml/min, PB de 100 bar, 40 °C

Fase móvil: 15 % de metanol /85 % de CO₂

Longitud de onda del detector: 254 nm

Volumen de inyección y solución de muestra: 0,5 ml de 4,65 g en 35 ml de metanol (133 mg/ ml)

60

Método B de SFC quiral preparativa:

Instrumento: Berger SFC MGII (HPW-2501)

Columna: CHIRALPAK® IA 25 x 3 cm de DI, 5 µm

65 Caudal: 85,0 ml/min

Fase móvil: 85/15/0,1, CO₂/IPA/DEA, 150 bar

ES 2 700 574 T3

Longitud de onda del detector: 225 nm (Lamda max)
Prep. de muestras y volumen de iny.: 300 µl de ~13 mg/0,5 ml de IPA (~26 mg/ ml)

Método C de SFC quiral preparativa:

- 5 Columna: CHIRALPAK® IA 25 x 3 cm de DI, 5 µm
 Caudal: 90 ml/min
 Fase móvil: 85/15/0,1, CO₂/MeOH/DEA, 150 bar
 Longitud de onda del detector: 270 nm (Lambda max)
10 Prep. de muestras y volumen de iny.: 300 µl de ~90 mg/2 ml de MeOH (~45 mg/ ml)

Método D de SPC quiral preparativa:

- 15 Caudal: 40 ml/min, 100 Bar, 35 °C
 Fase móvil: 20 % de metanol /80 % de CO₂
 Longitud de onda del detector: 224 nm (Lambda max)
 Volumen de inyección: 300 µl
 Preparación de la muestra: 10 mg disueltos en 0,5 ml de MeCN (20 mg/ml);
20 17 mg disueltos en 0,5 ml de MeCN (34 mg/ml)

La cromatografía SFC quiral analítica (a menos que se indique lo contrario) se realizó en un cromatógrafo de Aurora Analytical SFC o Berger Analytical SFC usando uno de los siguientes métodos:

Método A de SFC quiral Analítica:

- 25 Columna: CHIRALCEL® OD-H, 4,6 x 250mm de DI, 5 µm
 Caudal: 3,0 ml/min, PB de 100 bar, 35 °C.
 Fase móvil: 15% de metanol /85% de CO₂
 Longitud de onda del detector: 220 nm
30 Solución de la muestra: 1 mg/ ml en metanol (concentrado/reconstituido)
 Volumen de inyección: 10 µl

Método B de SFC quiral Analítica:

- 35 Columna: CHIRALPAK® IA 250 x 4,6 mm de DI, 5 µm
 Caudal: 2,0 ml/min
 Fase móvil: 85:15/0,1, CO₂/IPA/DEA, 150 bar
 Longitud de onda del detector: 225 nm (Lamda max)
40 Volumen de inyección: 10 µl

Método C de SFC quiral Analítica:

- 45 Columna: CHIRALPAK® IA 250 x 4,6 mm de DI, 5 µm
 Caudal: 3,0 ml/min
 Fase móvil: 65:35/0,1, CO₂/MeOH/DEA, 150 bar
 Longitud de onda del detector: 270 nm (Lambda max)
 Volumen de inyección: 10 µl

Método D de SFC quiral Analítica:

- 50 Columna: CHIRALCEL® OD, 250 x 4,6 mm de DI, 10 µm
 Caudal: 2,0 ml/min, 100 bar, 35 °C
 Fase móvil: 20 % de metanol /80 % de CO₂
 Longitud de onda del detector: 223 nm
55 Volumen de inyección: 10 µl

RMN empleada en la caracterización de los ejemplos

- 60 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-nOe en algunos casos para la elucidación de la regioquímica con un espectrómetro de transformación de Bruker FOURIER® de 400 MHz.

- 65 Los datos espectrales se presentan como desplazamientos 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 CD₃SOCD₂H, 3,30 ppm

para CD₂HOD, 1,94 para CHD₂CN, 7,26 ppm para CHCl₃, 5,32 ppm para CDHCl₂).

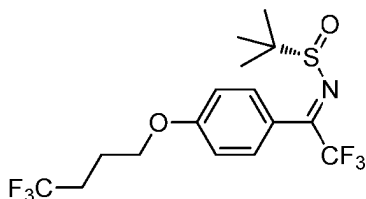
Se emplearon instrumentos de microondas en las reacciones de calentamiento.

- 5 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

10

(*S,E*)-2-Metil-*N*-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)etiliden)propano-2-sulfinamida



- 15 Intermedio 1A. 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 argón se 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 t.a. y se agitó durante 3 h más. Se eliminó al vacío el disolvente y se trituró el residuo con CH₂Cl₂ tres veces para eliminar los sólidos insolubles. Se concentraron los lavados combinados de CH₂Cl₂ y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (330 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio 1A (27 g, 71 %) en forma de un aceite de color marrón claro. Anal. LCMS Calculado para C₁₁H₁₁F₃O₂ 232,20, encontrado [M+H] 233,0.
- 20

- Intermedio 1B. 2,2,2-Trifluoro-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)etanol: A la solución del Intermedio 1A (26,7 g, 114 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (16,9 g, 119 mmol) en DME anhidro (112 ml) se añadió CsF (500 mg, 3,29 mmol). La reacción se agitó a t.a. durante 16 h. A la mezcla se añadió HCl ac. 4 N (114 ml) y la reacción se agitó a t.a. durante 2,5 h. La reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con agua, NaHCO₃ ac. sat., NaCl ac. sat., se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 1B (42,5 g, 122 %) en forma de un aceite. El producto en bruto se usó sin purificación adicional. Anal. LCMS Calculado para C₁₂H₁₂F₆O₂ 302,21, encontrado [M+H] 301,2.
- 25
- 30

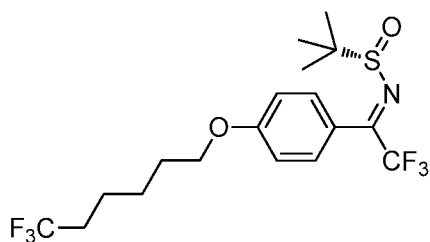
- Intermedio 1C. 2,2,2-Trifluoro-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)etanona: A una solución del Intermedio 1B (115 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (320 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin (50,2 g, 118 mmol) en porciones a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h, después a t.a. durante 3 h. A la reacción se añadieron 100 ml de Na₂CO₃ ac. sat. y 250 ml de EtOAc. La reacción se agitó durante otras 2 h. El material insoluble se retiró por filtración. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ ac. sat. Se retiraron los sólidos adicionales que se formaron tras el reposo durante la noche. La solución orgánica se lavó con NaCl ac. sat., se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un líquido marrón oscuro, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (220 g gel de sílice, eluir con EtOAc en hexanos) para proporcionar Intermedio 1C (26 g, 76 %) en forma de un aceite incoloro.
- 35
- 40

- Intermedio 1: A una solución del Intermedio 1C (10 g, 33,3 mmol) y (*S*)-2-metilpropan-2-sulfinamida (8,07 g, 66,6 mmol) en THF (125 ml) se añadió tetraisopropoxititanio (37,9 g, 133 mmol) en THF (45 ml) y la mezcla se reacción se agitó a 65 °C durante 4 horas. El disolvente de reacción se retiró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y la solución se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (150 ml). Se formó una gran cantidad de sólidos que se filtraron a través de CELITE® y se lavaron con EtOAc (2 x 140 ml). Las soluciones en EtOAc combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (100 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío, para dar un aceite de color amarillo que se purificó por cromatografía para dar el producto deseado en forma de un aceite amarillo (9,64 g, 71,7 %).
- 45

Intermedio 2

50

(*S,E*)-2-Metil-*N*-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(6,6,6-trifluorohexiloxi)fenil)etilideno)propano-2-sulfinamida



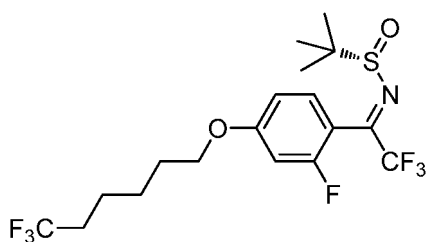
Intermedio 2A. 4-(6,6,6-Trifluorohexiloxi)benzaldehído: A una suspensión de 4-hidroxibenzaldehído (488 mg, 4 mmol) y 6-bromo-1,1,1-trifluorohexano (657 mg, 3 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió K₂CO₃ (829 mg, 6,00 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. El material insoluble se retiró por filtración y se aclaró con MeCN. El filtrado combinado se concentró para dar un sólido blanco. Este sólido blanco se repartió entre EtOAc y solución de NaOH 1 N. La capa orgánica se separó, se lavó con NH₄Cl sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar Intermedio 2A como un líquido transparente. Anal. LCMS Calculado para C₁₃H₁₅F₃O₂ 260,10, encontrado [M+H] 261,0.

Intermedio 2B. 2,2,2-Trifluoro-1-(4-(6,6,6-trifluorohexiloxi)fenil)etanonas: El Intermedio 2B se preparó usando un procedimiento análogo al del Intermedio 1C excepto que el Intermedio 1A se sustituyó por el Intermedio 2A. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,06 - 8,02 (m, 2 H), 6,99 - 6,97 (m, 1 H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 2,19 - 2,06 (m, 2 H), 1,92 - 1,82 (m, 2 H), 1,71 - 1,55 (m, 4 H).

Intermedio 2: A una solución del Intermedio 2B (717 mg, 2,184 mmol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (529 mg, 4,37 mmol) en THF (10 ml) se añadió tetraetoxititanio (1993 mg, 8,74 mmol) en THF (20 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 5 h. La TLC (20 % de EtOAc en hexano) indicó el consumo completo de la cetona de partida. El disolvente se evaporó para proporcionar un aceite de color amarillo. Este aceite amarillo se disolvió en EtOAc y, a continuación, se lavó con NaHCO₃ saturado (25 ml) y se formó una gran cantidad de precipitado, que se eliminó mediante filtración a través de un lecho de CELITE®. Se aclaró el precipitado de color blanco con EtOAc. La solución de EtOAc combinada se lavó de nuevo con NaHCO₃ saturado, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (40 g gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio 2 (620 mg, 66 %).

Intermedio 3

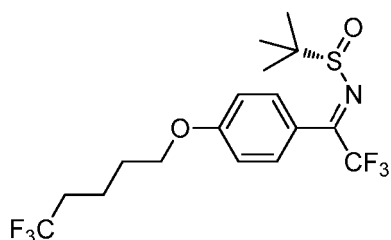
(S,E)-2-Metil-N-(2,2,2-trifluoro-1-(2-fluoro-4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)etilideno)propano-2-sulfinamida



El Intermedio 3 se preparó usando un procedimiento análogo al del Intermedio 1 excepto que el se sustituyó el 4-hidroxibenzaldehído por 2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33 - 7,25 (m, 1H), 6,80 - 6,62 (m, 2H), 4,05 - 3,93 (m, 2H), 2,22 - 2,02 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,72 - 1,60 (m, 2H), 1,56 (s, 2H), 1,34 (s, 9H).

Intermedio 4

(S,E)-2-Metil-N-(2,2,2-trifluoro-1-(4-((5,5,5-trifluoropentil)oxi)fenil)etilideno)propano-2-sulfinamida



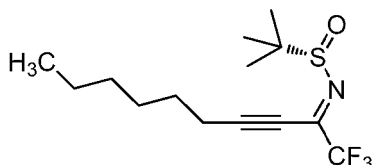
El Intermedio 4 se preparó usando un procedimiento análogo al Intermedio 2, excepto que se reemplazó el 6-bromo-

1,1,1-trifluorohexano por 5-bromo-1,1,1-trifluoropentano en la etapa 2A. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,31 - 2,10 (m, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 1,84 - 1,70 (m, 2H).

Intermedio 5

5

(S,E)-2-Metil-N-(1,1,1-trifluorodec-3-in-2-ilideno)propano-2-sulfinamida



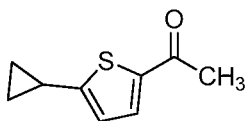
10 Intermedio 5A 1,1,1-trifluorodec-3-in-2-ona: Gota a gota se añadió una solución de hexanos 2,5 M de N-butilitio (13,18 ml, 32,9 mmol) a una solución agitada de oct-1-ina (3,3 g, 29,9 mmol) en THF (60 ml) a -50 to -60 °C. La mezcla se dejó llegar a -5 °C, se enfrió de nuevo a -60 °C seguido de la adición de una solución 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (4,68 g, 32,9 mmol) en THF (5 ml) a de -60 a -55 °C. La mezcla se dejó a t.a. y se agitó a t.a. durante 45 min. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a t.a. *al vacío* para proporcionar el aceite amarillo en bruto 5A (6,1 g, 29,6 mmol, rendimiento del 99 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,50 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,48 - 1,39 (m, 2H), 1,36 - 1,26 (m, 4H), 0,90 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

20 El Intermedio 5 se preparó usando un procedimiento análogo al del Intermedio 1 excepto que el Intermedio 1C se sustituyó por el Intermedio 5A. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,55 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,74 - 1,60 (m, 2H), 1,52 - 1,24 (m, 15H), 0,93 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Intermedio 6

25

1-(5-Ciclopropiltiofen-2-il)etanona

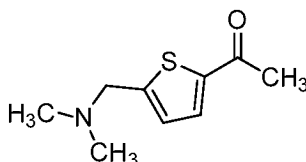


30 Se cargó un vial de reacción cerrado herméticamente con acetato de paladio (II) (6,99 mg, 0,031 mmol), butil-di-1-adamantilfosfina (0,017 g, 0,047 mmol), trifluoroborato de ciclopropilo potásico (0,233 g, 1,572 mmol) y Cs_2CO_3 (1,521 g, 4,67 mmol). El recipiente se cerró herméticamente, se purgó y se volvió a cargar con argón. Se añadió una solución de 1-(5-clorotiofen-2-il)etanona (0,250 g, 1,556 mmol) en tolueno (5,7 ml) y agua (0,57 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a., se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x). Se lavaron con salmuera las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa, dio el Intermedio 6 (39,2 mg, 0,236 mmol, rendimiento del 15,15 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 1,18 - 1,08 (m, 2H), 0,88 - 0,74 (m, 2H). Anal. LCMS Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{OS}$: 166,0, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 166,9.

Intermedio 7

40

1-(5-((Dimetilamino)metil)tiofen-2-il)etanona



45 Intermedio 7A. 1-(5-(Hidroximetil)tiofen-2-il)etanona: A una solución de 5-acetiltiofeno-2-carbaldehído (0,800 g, 5,19 mmol) en THF (10,36 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,210 g, 5,71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C en argón durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se inactivó con NH_4Cl saturado. La capa acuosa se separó y se lavó con DCM (3 x). Se lavaron con salmuera las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía para producir el Intermedio 7A (0,421 g, 2,70 mmol, rendimiento del 51,9 %). Anal. LCMS Calculado para $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{S}$ 156,0, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 157,0. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,03 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H).

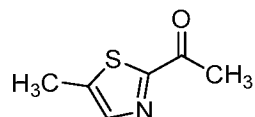
50

5 Intermedio 7B. 1-(5-(Clorometil)tiopen-2-il)etanona: Gota a gota se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,419 ml, 5,38 mmol) a una solución del Intermedio 7A (420 mg, 2,69 mmol) y trietilamina (0,750 ml, 5,38 mmol) en DCM (20,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. en argón durante 2 d. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía para producir el Intermedio 7B (488 mg, 2,79 mmol, rendimiento del 104 %). Anal. LCMS Calculado para C₇H₇ClOS 174,0, encontrado [M+H] 175,1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 4,77 (d, J - 0,6 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H).

10 Intermedio 7: Se añadió dimetilamina (40 % en peso en agua) (0,181 ml, 1,431 mmol) a una solución del Intermedio 7B (50,00 mg, 0,286 mmol) en éter (0,477 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter. Se separó la capa orgánica y se extrajo con 10 % de ácido cítrico acuoso. La capa acuosa se separó y se trató con NaOH 1 N (a pH ~10-11). La mezcla se extrajo con éter (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. Este material se purificó mediante HPLC preparativa para producir el Intermedio 7 (35,3 mg, 0,119 mmol, rendimiento del 41,5 %) en forma de un aceite de color amarillo. Anal. LCMS Calculado para C₉H₁₃NOS 183,1, encontrado [M+H] 184,1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,86 (s, 6H), 2,59 (s, 3H).

Intermedio 8

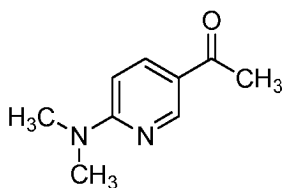
20 1-(5-Metiltiazol-2-il)etanona



25 Intermedio 8: A una solución de 5-metiltiazol (0,179 ml, 2,017 mmol) en éter (13,63 ml) se añadió nBuLi (1,387 ml, 2,219 mmol, 1,6 M en hexanos) gota a gota a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 15 min. Una solución de N-metoxi-N-metilacetamida (229 mg, 2,219 mmol) en THF (4,0 ml) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se calentó a t.a. y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl sat. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía para producir el Intermedio 8 (123 mg, 0,871 mmol, rendimiento del 43,2 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). Anal. LCMS Calculado para C₆H₇NOS 141,0, encontrado [M+H] 141,9.

Intermedio 9

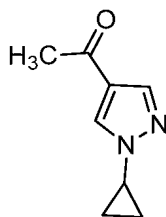
35 1-(6-(Dimetilamino)piridin-3-il)etanona



40 Intermedio 9: Una mezcla de 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona (0,100 g, 0,643 mmol) y dimetilamina (40 % en agua) (0,407 ml, 3,21 mmol) en EtOH (1,071 ml) se agitó a 80 °C en argón durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. El EtOH se retiró al vacío y el residuo se disolvió en éter y se lavó con ácido cítrico al 10 %. La capa acuosa se separó y se ajustó a pH = ~10-11 usando NaOH 1 N y después se extrajo con éter (3 x). Las capas de éter combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, se concentraron y se secaron al aire al vacío para producir el Intermedio 9 (98,1 mg, 0,597 mmol, rendimiento del 93 %) como un sólido en bruto de color amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,51 (d, J - 9,1 Hz, 1H), 3,19 (s, 6H), 2,51 (s, 3H). Anal. LCMS calculado para C₉H₁₂N₂O 164,1, encontrado [M+H] 165,1.

Intermedio 10

50 1-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)etanona



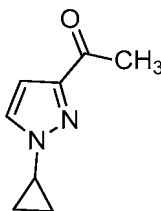
5 Intermedio 10A. 1-Ciclopropil-4-yodo-1H-pirazol: A una mezcla de 4-yodo-1H-pirazol (645 mg, 3,33 mmol), ácido ciclopropilborónico (571 mg, 6,65 mmol), acetato de cobre (II) (604 mg, 3,33 mmol) y DMAP (1219 mg, 9,98 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió piridina (0,323 ml, 3,99 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 16 h en aire. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía para dar el Intermedio 10A (660 mg, 2,82 mmol, rendimiento del 85 %) como un líquido de color amarillo claro. Anal. LCMS Calculado para C₆H₇NO₂ 234,04, encontrado [M+H] 234,9.

10 Intermedio 10: A una solución agitada del Intermedio 10A (460 mg, 1,965 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se añadió iPrMgCl (1,081 ml, 2,162 mmol) rápidamente. Después de 30 min, se añadieron 0,15 equivalentes adicionales de iPrMgCl y, tras 30 min, la mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió rápidamente N-metoxi-N-metilacetamida (304 mg, 2,95 mmol) se y la reacción se calentó a t.a. durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío.

15 El producto en bruto se purificó, para dar el Intermedio 10 (250 mg, 1,665 mmol, rendimiento del 85 %) como un líquido claro. Anal. LCMS calculado para C₈H₁₀N₂O 150,8, encontrado [M+H] 151,0.

Intermedio 11

20 1-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)etanona

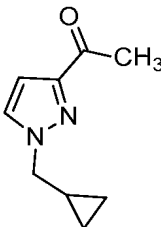


25 Intermedio 11: A una mezcla de 1-(1H-pirazol-3-il)etanona (160 mg, 1,453 mmol), ácido ciclopropilborónico (250 mg, 2,91 mmol), acetato de cobre (II) (264 mg, 1,453 mmol) y DMAP (533 mg, 4,36 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió piridina (0,141 ml, 1,744 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 16 h en aire. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía para dar el Intermedio 11 (80 mg, 0,533 mmol, rendimiento del 36,7 %) en forma de un líquido incoloro. Anal. LCMS calculado para C₈H₁₀N₂O 150,8, encontrado [M+H] 151,1.

30

Intermedio 12

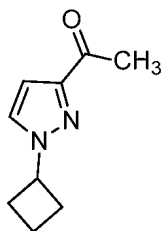
35 1-(1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)etanona



40 Intermedio 12: A una solución agitada de 1-(1H-pirazol-3-il)etanona (300 mg, 2,72 mmol) y (bromometil)ciclopropano (405 mg, 3,00 mmol) en DMF (5 ml) se añadió K₂CO₃ (565 mg, 4,09 mmol). La reacción se calentó a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía para dar el Intermedio 12 (338 mg, 2,058 mmol, rendimiento del 76 %) como un líquido transparente. Anal. LCMS calculado para C₉H₁₂N₂O 164,09, encontrado [M+H] 165,1.

45 Intermedio 13

1-(1-Ciclobutil-1H-pirazol-3-il)etanona



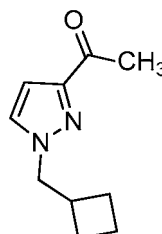
5

El Intermedio 13 se preparó usando un procedimiento análogo al del Intermedio 12 excepto que el (bromometil)ciclopropano se sustituyó por bromociclobutano. Anal. LCMS calculado para $C_9H_{12}N_2O$ 164,09, encontrado $[M+H]$ 165,1.

Intermedio 14

10

1-(1-(Ciclobutilmetil)-1H-pirazol-3-il)etanona

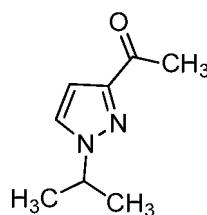


15 El Intermedio 14 se preparó usando un procedimiento análogo al del Intermedio 12 excepto que el (bromometil)ciclopropano se sustituyó por (bromometil)ciclobutano. Anal. LCMS calculado para $C_{10}H_{14}N_2O$ 178,11, encontrado $[M+H]$ 179,1.

Intermedio 15

20

1-(1-Isopropil-1H-pirazol-3-il)etanona

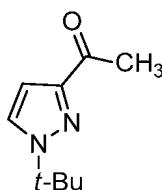


25 El Intermedio 15 se preparó usando un procedimiento análogo al del Intermedio 12 excepto que el (bromometil)ciclopropano se sustituyó por 2-yodopropano. Anal. LCMS calculado para $C_{10}H_{14}N_2O$ 152,10, encontrado $[M+H]$ 153,1.

Intermedio 16

30

1-(1-(*tert*-Butil)-1H-pirazol-3-il)etanona



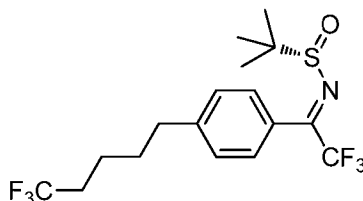
35 Intermedio 16: A una solución agitada de 1-(1H-pirazol-3-il)etanona (100 mg, 0,908 mmol) y 2-metilpropan-2-ol (337 mg, 4,54 mmol) se calentó a 30 °C. Gota a gota se añadió H_2SO_4 (48,4 μ l, 0,908 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ sat. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía

para dar el Intermedio 16 (20 mg, 0,120 mmol, rendimiento del 13,25%) como un líquido transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

Intermedio 17

5

(*S,E*)-2-Metil-*N*-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)etilideno)propano-2-sulfinamida

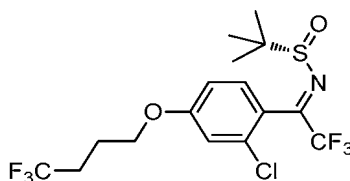


El Intermedio 17 se preparó usando un procedimiento similar al del Intermedio 1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 2H), 2,76 - 2,59 (m, 2H), 2,17 - 2,00 (m, 2H), 1,80 - 1,67 (m, 2H), 1,66 - 1,58 (m, 2H), 1,31 (s, 9H).

Intermedio 18

15

(*S,E*)-*N*-(1-(2-Cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-2,2,2-trifluoroetilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida

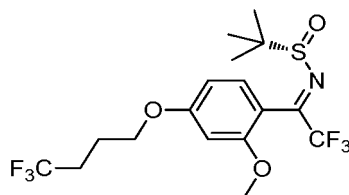


El Intermedio 18 se preparó usando un procedimiento similar al del Intermedio 1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,78 - 6,72 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,31 - 2,16 (m, 2H), 1,99 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H). Anal. LCMS Calculado para C₁₆H₁₈ClF₆NO₂S 437,1, encontrado [M+H] 438,1.

Intermedio 19

25

(*S,E*)-2-Metil-*N*-(2,2,2-trifluoro-1-(2-metoxi-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)etilideno)propano-2-sulfinamida

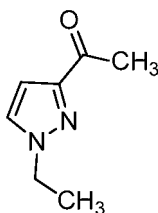


El Intermedio 19 se preparó usando un procedimiento similar al del Intermedio 1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,28 - 7,22 (m, 1H), 6,53 - 6,50 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,40 - 2,28 (m, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,31 (s, 9H). Anal. LCMS Calculado para C₁₇H₂₁F₆NO₃: 433,1, encontrado [M+H] 434,1.

Intermedio 20

35

1-(1-Etil-1*H*-pirazol-3-il)etanona



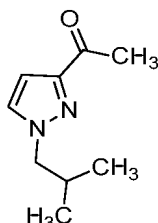
El Intermedio 20 se preparó usando un procedimiento análogo al del Intermedio 12 excepto que el (bromometil)ciclopropano se sustituyó por yodoetano. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, *J* = 2,48 Hz, 1H), 6,77 (d,

$J = 2,48$ Hz, 1H), 4,24 (c, $J = 7,43$ Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,53 (t, $J = 7,43$ Hz, 3H). Anal. LCMS calculado para $C_7H_{10}N_2O$ 138,08, encontrado $[M+H]$ 139,1.

Intermedio 21

5

1-(1-Isobutil-1H-pirazol-3-il)etanona

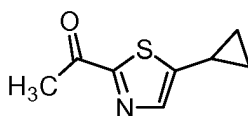


10 El Intermedio 21 se preparó usando un procedimiento análogo al del Intermedio 12 excepto que el (bromometil)ciclopropano se sustituyó por 1-bromo -2-metilpropano. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 (d, $J = 2,48$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 2,48$ Hz, 1H), 3,93 (d, $J = 7,43$ Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,20 (sept, $J = 7,15$ Hz, 1H), 0,88 (d, $J = 6,60$ Hz, 6H). Anal. LCMS calculado para $C_9H_{14}N_2O$ 166,11, encontrado $[M+H]$ 167,1.

Intermedio 22

15

1-(5-Ciclopropiltiazol-2-il)etanona



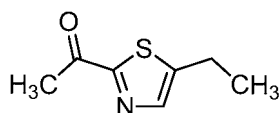
20 Intermedio 22A. 5-Ciclopropil-2-(1,1-dimetoxietil)tiazol: A una solución desgasificada de 5-bromo-2-(1,1-dimetoxietil)tiazol (0,500 g, 1,983 mmol), preparada usando el procedimiento descrito en el documento WO 2004/087699, y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (0,162 g, 0,198 mmol) en THF (19,83 ml) se añadió bromuro de ciclopropilcinc(II), 0,5 M en THF (19,83 ml, 9,92 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó 3 veces más. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 20 horas, se
25 enfrió a t.a., se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos:EtOAc, 100:0 a 70:30) para proporcionar 0,327 g (77 %) del Intermedio 22A en forma de un aceite de color amarillo. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 3,25 (s, 6H), 2,10 - 1,96 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,09 - 0,96 (m, 2H), 0,78 - 0,66 (m, 2H). Anal. LCMS Calculado para $C_{10}H_{15}NO_2S$ 213,0, encontrado $[M+H-MeOH]$ 182,0.
30

Intermedio 22: A una solución del Intermedio 22A (327 mg, 1,533 mmol) en DCM (1,821 ml) se añadió TFA (1,181 ml, 15,33 mmol) y agua (0,091 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4
35 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos:EtOAc, 100:0 a 0:100) para proporcionar 0,189 g (74 %) del Intermedio 22 en forma de un aceite de color amarillo. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,24 - 2,06 (m, 1H), 1,24 - 1,13 (m, 2H), 0,93 - 0,80 (m, 2H). Anal. LCMS Calculado para C_8H_9NOS 167,0, encontrado $[M+H]$ 167,9.

Intermedio 23

40

1-(5-Etiltiazol-2-il)etanona



45

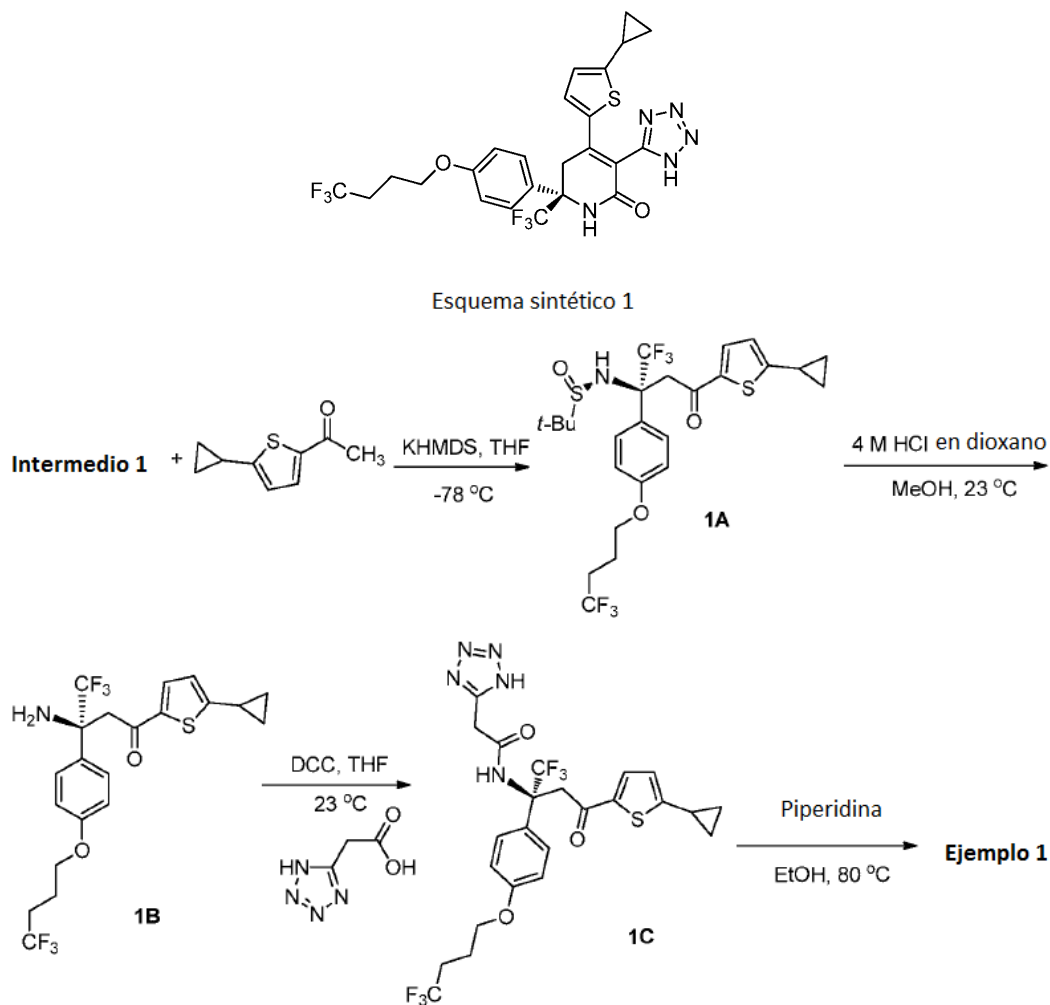
Intermedio 23A. 1-(5-Bromotiazol-2-il)etanona: A una solución de 5-bromo-2-(1,1-dimetoxietil)tiazol (0,828 g, 3,28 mmol) en DCM (3,90 ml) se añadió TFA (2,53 ml, 32,8 mmol) y agua (0,195 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C en Ar a 1 atm durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío (se sometió a azeotropismo con MeOH, 2x) y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con $NaHCO_3$ sat., agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se
50 filtró y se concentró al vacío para dar un producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente mediante ISCO (Hex:EtOAc 0-20 %) para dar el Intermedio 23A (640 mg, 3,11 mmol, rendimiento del 95 %) como un sólido de color marrón claro bruto. Anal. LCMS Calculado para C_5H_4BrNOS 204,9, encontrado $[M+H]$ 206,1.

Intermedio 23B. 1-(5-Viniltiazol-2-il)etanona: Una solución de viniltrifluoroborato de potasio (0,332 g, 2,475 mmol), cloruro de paladio (II) (8,78 mg, 0,050 mmol), Ph₃P (0,039 g, 0,149 mmol), Cs₂CO₃ (0,806 g, 2,475 mmol) y el Intermedio 23A (0,510 g, 2,475 mmol) en una mezcla de THF (4,2 ml) y agua (0,467 ml) se calentó en un vial de reacción sellado a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con agua, seguido de la extracción con DCM (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano y se cargó en un cartucho de 40 g de gel de sílice, que se eluyó con un gradiente de 0 a 30 % de hexano/acetato de etilo. Las fracciones deseadas se concentraron y se secaron al aire al vacío para dar el Intermedio 23B (0,250 g, 1,632 mmol, rendimiento del 65,9 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,81 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* 17,3, 10,9 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 5,46 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H). Anal. LCMS Calculado para C₇H₇NOS 153,02, encontrado [M+H] 154,3.

Intermedio 23: Una mezcla del Intermedio 23B (431 mg, 2,81 mmol), Pd/C (58 mg, 0,055 mmol, ~10 % en peso) en MeOH (30 ml) se hidrogenó a 1 atm durante 18 min. El catalizador se retiró por filtración a través de CELITE®. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto que se cargó en un cartucho de 24 g de gel de sílice que se eluyó con un gradiente de 0 a 30 % de hexano/acetato de etilo. Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron usando un evaporador rotatorio para dar el Intermedio 23 en forma de un aceite incoloro (395 mg, 90 %). RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,68 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 2,93 (cd, *J* = 7,5, 1,0 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,36 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). Anal. LCMS Calculado para C₇H₉NOS 155,04, encontrado [M+H] 156,3.

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



1A. (S)-N-((S)-4-(5-Ciclopropiltiofen-2-il)-1,1,1-trifluoro-4-oxo-2-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butan-2-il)-2-metilpropano-2-sulfinaida: A una solución del Intermedio 5 (37,1 mg, 0,223 mmol) en THF (1,195 ml) a -78 °C se añadió KHMDS (1,0 M en THF) (0,223 ml, 0,223 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 20 min y se añadió el Intermedio 1 (60 mg, 0,149 mmol) en THF (0,598 ml). La agitación se continuó a -78 °C durante 1 h adicional.

5 La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. y se diluyó con EtOAc (5 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía para producir 1A (41,5 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 49,0 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,04 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,79 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,42 - 2,26 (m, 2H), 2,19 - 2,11 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,19 - 1,10 (m, 2H), 0,86 - 0,78 (m, 2H). Anal. LCMS Calculado para C₂₅H₂₉F₆NO₃S₂ 569,1, encontrado [M+H] 570,0.

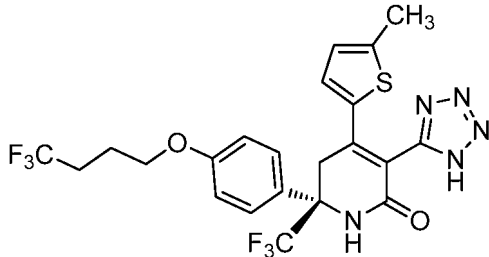
1B. (S)-3-Amino-1-(5-ciclopropiltiofen-2-il)-4,4,4-trifluoro-3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butan-1-ona: A una solución de 1A (40,0 mg, 0,070 mmol) en MeOH (0,351 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano) (0,083 ml, 0,330 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en argón durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró para producir 1B (29,4 mg, 0,063 mmol, rendimiento del 90 %) como un aceite bruto de color amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Anal. LCMS Calculado para C₂₁H₂₁F₆NO₂: 465,12, encontrado [M+H] 466,0.

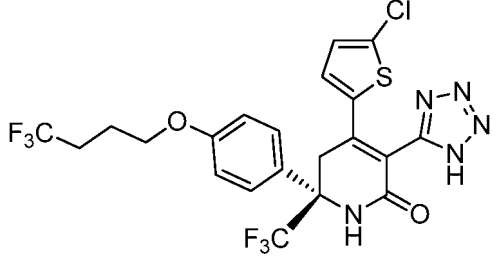
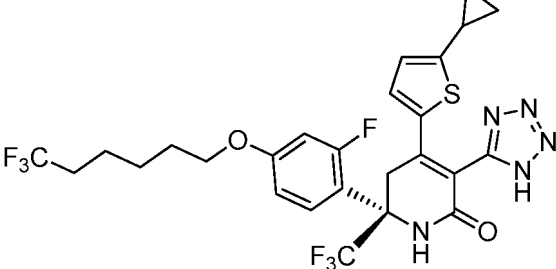
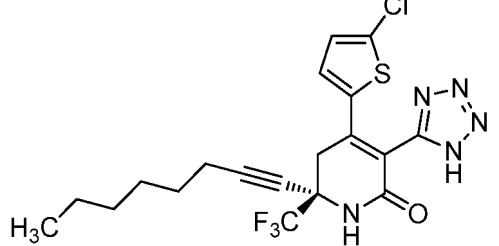
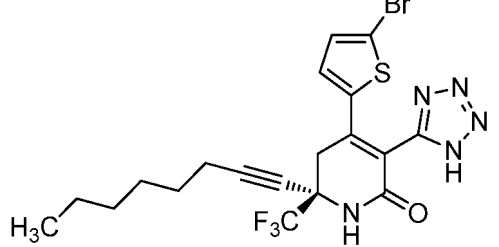
20 1C. (S)-N-(4-(5-Ciclopropiltiofen-2-il)-1,1,1-trifluoro-4-oxo-2-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butan-2-il)-2-(1H-tetrazol-5-il)acetamida: A una solución de 1B (29,4 mg, 0,063 mmol) y N,N'-metanodilidenciclohexanamina (39,1 mg, 0,189 mmol) en THF (0,545 ml) se añadió una solución de ácido (1H-tetrazol-5-il)-acético (24,27 mg, 0,189 mmol) en THF (0,545 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. en argón, a 1 atm durante 2 h. Los sólidos formados se filtraron y el residuo se purificó por cromatografía para producir 1C (32,1 mg, 0,056 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco. Anal. LCMS Calculado para C₂₄H₂₃F₆N₅O₃: 576,50, encontrado [M+H] 577,0.

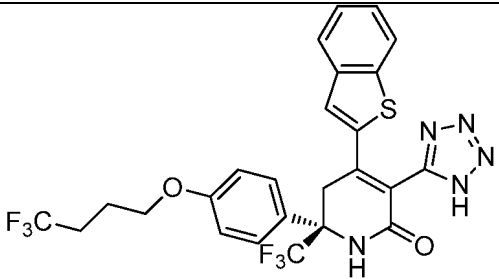
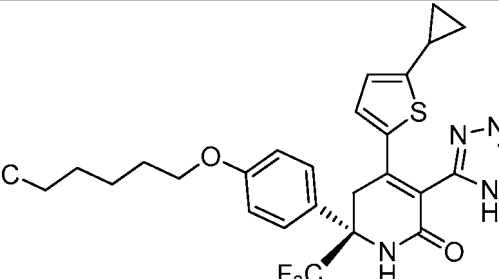
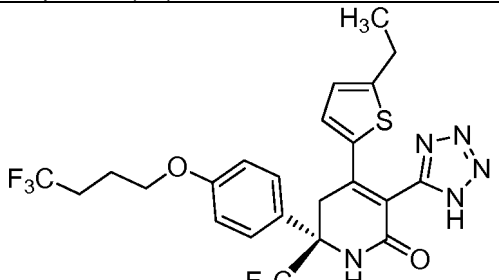
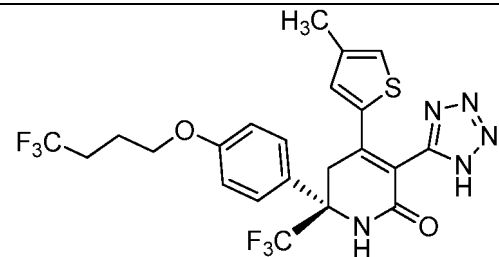
Ejemplo 1: A una solución de 1C (30,1 mg, 0,052 mmol) en EtOH (1,090 ml) se añadió piperidina (7,25 µl, 0,073 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C en un vial cerrado herméticamente durante 24 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir el Ejemplo 1 (19,7 mg, 0,056 mmol, rendimiento del 66 %). Anal. LCMS Calculado para C₂₄H₂₁F₆N₅O₂: 558,13, encontrado [M+H] 559,0. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (s, 1H), 7,69 - 7,57 (m, 3H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 2H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,97 - 1,89 (m, 2H), 1,05 - 0,90 (m, 2H), 0,66 - 0,51 (m, 2H).

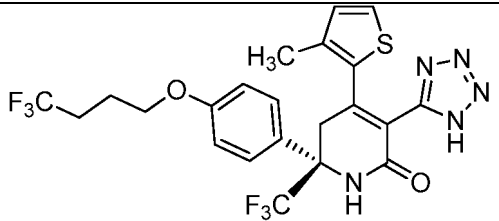
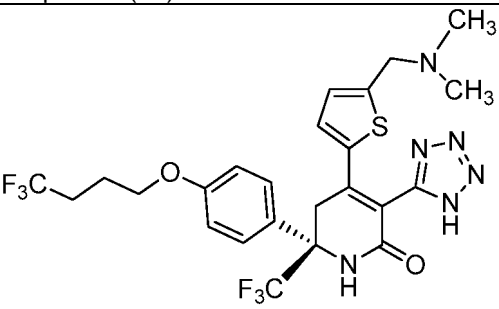
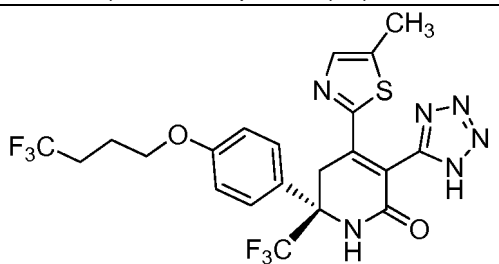
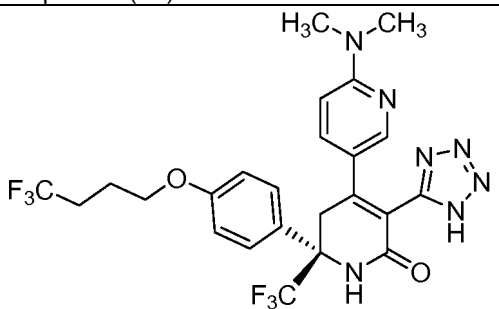
35 Los siguientes Ejemplos en la Tabla 2 se preparan de una manera similar al Ejemplo 1 utilizando sulfinaida (Intermedios 1-5 y 17-19) y cetona heterocíclica (Intermedios 6-16 y 20-13, o cetonas disponibles comercialmente) como materiales de partida.

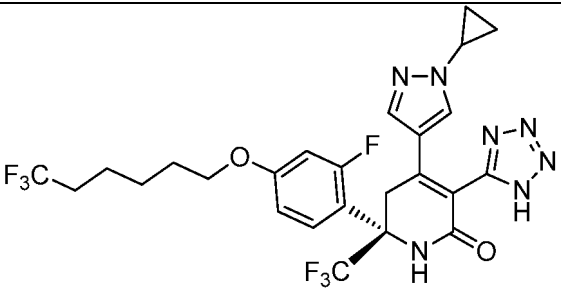
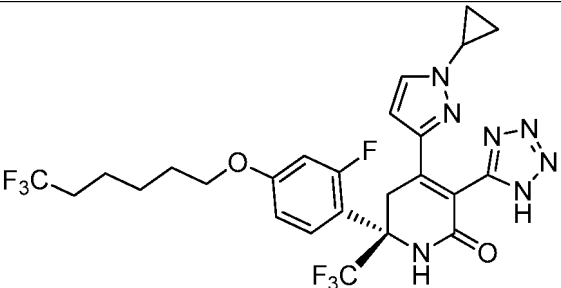
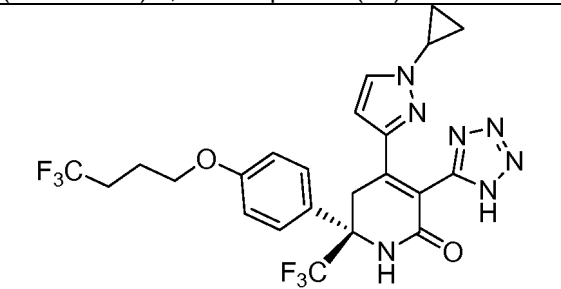
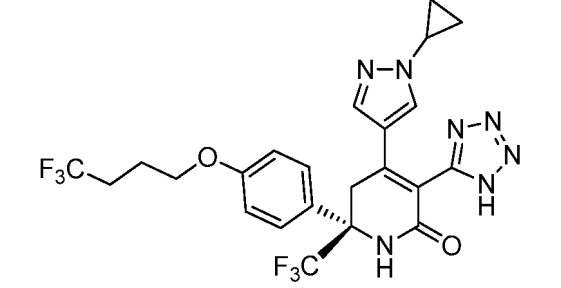
Tabla 2

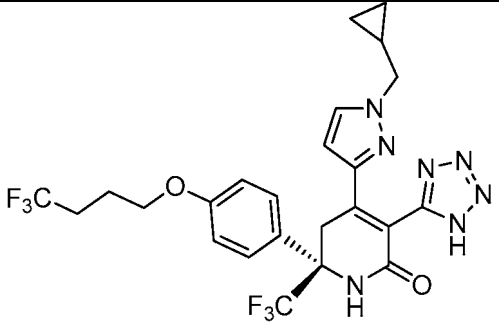
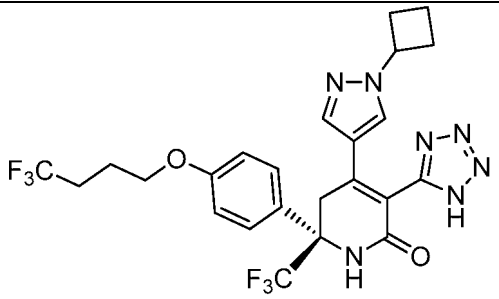
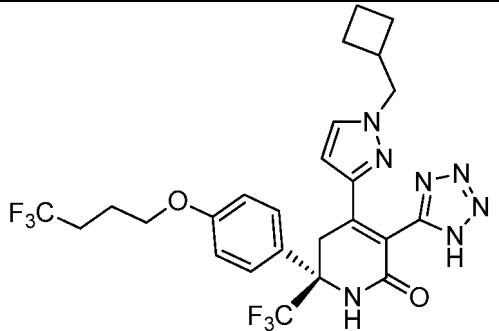
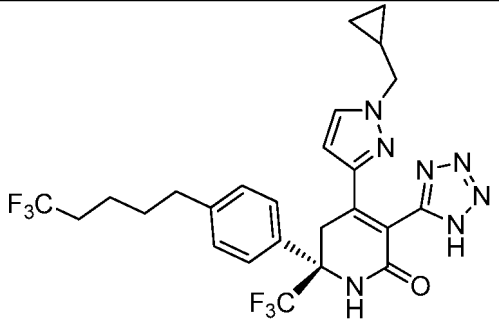
Ejemplo N.º	Estructura y Nombre	Datos analíticos
2	 <p>(S)-4-(5-metiltiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	RMN ¹ H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl ₃) δ 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,67 (dd, J = 3,9, 0,8 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,79 - 3,70 (m, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,33 - 2,25 (m, 2H), 2,07 - 1,97 (m, 2H). MS(ESI) m/z: 532,2 (M+H) ⁺ .

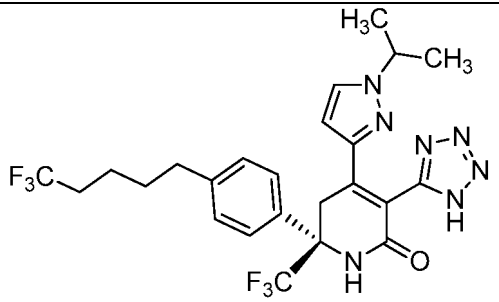
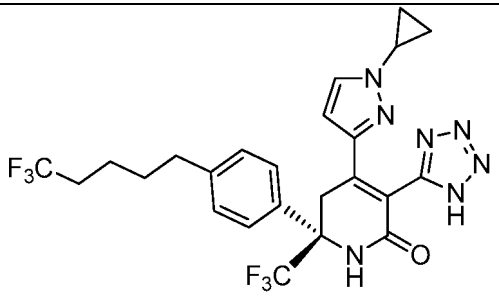
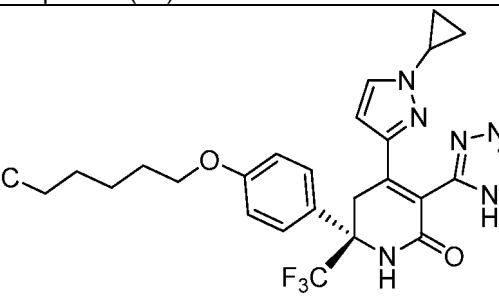
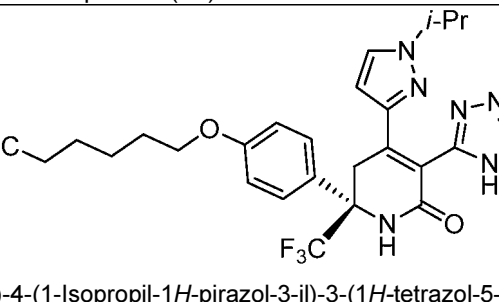
3	 <p>(S)-4-(5-clorotiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,59 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 3H), 4,07 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 3,91 (d, <i>J</i> = 17,1 Hz, 1H), 3,70 (d, <i>J</i> = 17,3 Hz, 1H), 2,43 - 2,30 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 2H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 552,0 (M+H)⁺.</p>
4	 <p>(S)-4-(5-Ciclopropiltiofen-2-il)-6-(2-fluoro-4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 9,43 (s a, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (s a, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 6,78 (s a, 1H), 4,01 (s a, 2H), 3,91 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 3,59 (d, <i>J</i> = 17,3 Hz, 1H), 2,36 - 2,18 (m, 2H), 1,99 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 1,75 (s a, 2H), 1,57 - 1,44 (m, 4H), 0,98 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 2H), 0,58 (s a, 2H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 604,1 (M+H)⁺.</p>
5	 <p>(S)-4-(5-Chlorotiofen-2-il)-6-(oct-1-in-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ 7,10 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 6,87 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 3,47 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2H), 2,27 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,59 - 1,48 (m, 2H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 1,32 - 1,20 (m, 4H), 0,88 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 3H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 458,0 (M+H)⁺.</p>
6	 <p>(S)-4-(5-Bromotiofen-2-il)-6-(oct-1-in-1-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,05 - 6,97 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 3,56 - 3,35 (m, 2H), 2,22 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 1,50 (quin, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 1,40 - 1,14 (m, 6H), 0,86 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 504,2 (M+H)⁺.</p>

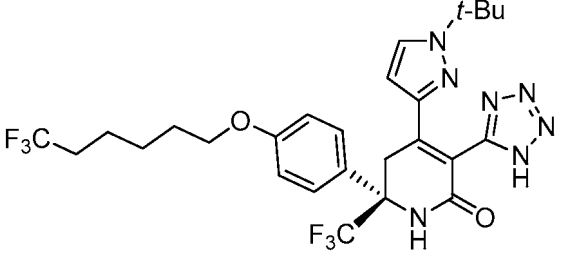
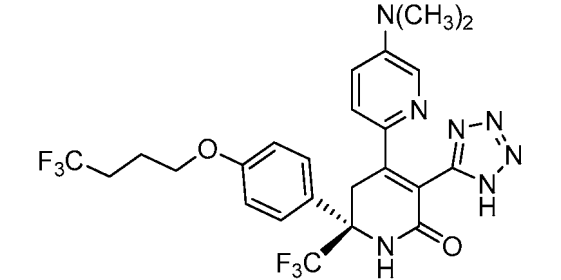
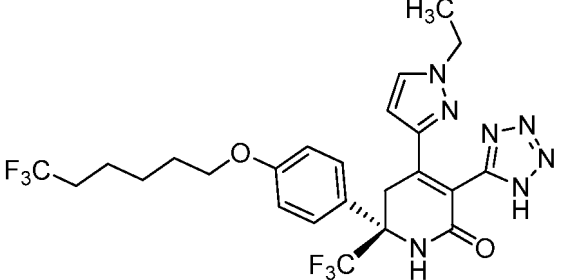
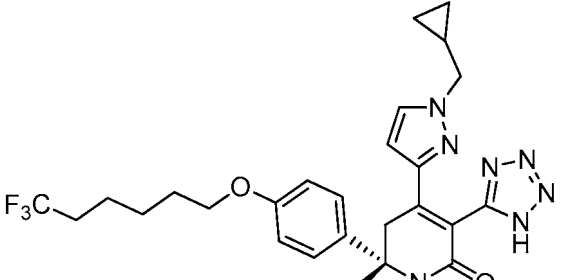
7	 <p>(S)-4-(Benzo[b]tiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s a, 1H), 8,25 (s a, 1H), 7,89 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,16 - 3,99 (m, 3H), 3,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,45 - 2,31 (m, 2H), 1,93 (s a, 2H). MS(ESI) m/z: 568,1 (M+H)⁺.</p>
8	 <p>(S)-4-(5-Ciclopropiltiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ 7,46 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,71 - 6,56 (m, 2H), 4,14 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,23 - 2,05 (m, 2H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,85 - 1,74 (m, 2H), 1,66 - 1,49 (m, 4H), 1,02 - 0,91 (m, 2H), 0,65 - 0,51 (m, 2H). MS(ESI) m/z: 587,0 (M+H)⁺.</p>
9	 <p>(S)-4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,12 (s a, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,75, 3,68 (ABc, J = 17,4 Hz, 2H), 2,85 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,41 - 2,25 (m, 2H), 2,08 (dt, J = 15,7, 6,0 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 3H). MS(ESI) m/z: 546,3 (M+H)⁺.</p>
10	 <p>(S)-4-(4-metiltiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s a, 1H), 7,58 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,46 (s a, 1H), 7,02 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,73 (s a, 1H), 4,07 (s a, 2H), 3,65 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,52 (s a, 1H), 2,42 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 1,93 (s a, 2H), 1,63 (s a, 3H). MS(ESI) m/z: 532,1 (M+H)⁺.</p>

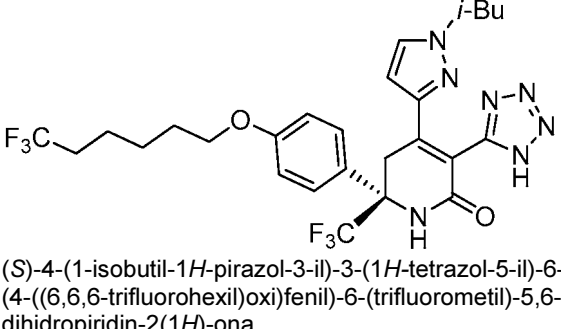
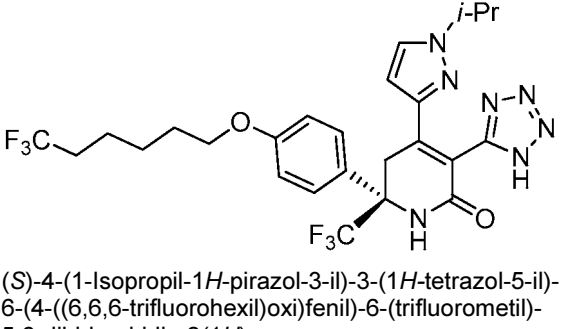
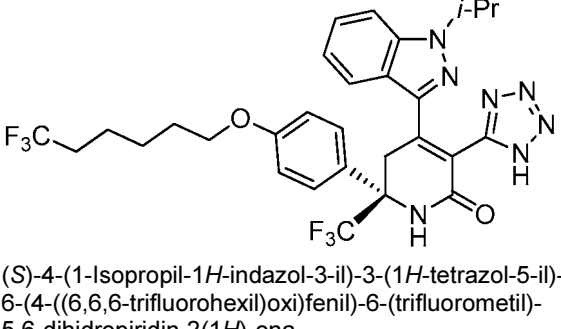
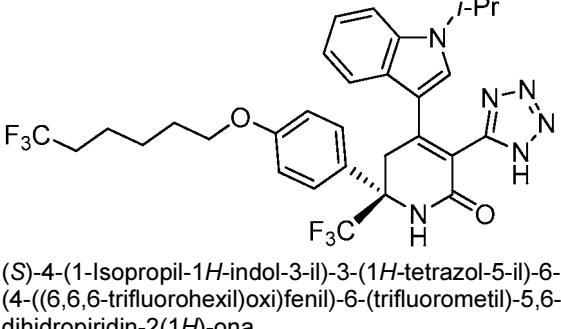
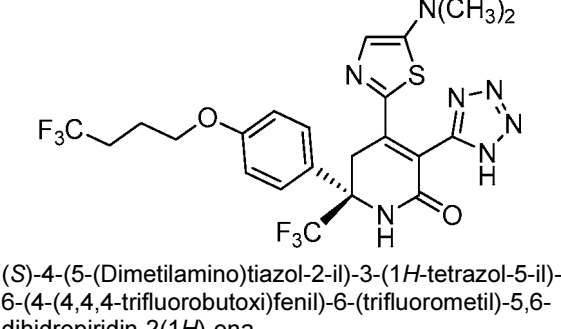
11	 <p>(S)-4-(3-metiltiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,36 (s a, 1H), 7,64 (d, J=1,1 Hz, 2H), 7,49 (s a, 1H), 7,22 (s a, 1H), 7,01 (d, J=7,7 Hz, 2H), 4,06 (s a, 2H), 3,87 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,47 - 2,31 (m, 2H), 2,14 (s a, 3H), 1,93 (s a, 2H). MS(ESI) m/z: 532,1 (M+H)⁺.</p>
12	 <p>(S)-4-(5-((Dimetilamino)metil)tiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,66 (s, 1H), 7,83 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,36 (s, 2H), 4,07 (t, J =6,1 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,25 - 3,19 (m, 2H), 2,63 (s, 6H), 2,47 - 2,35 (m, 2H). MS(ESI) m/z: 575,2 (M+H)⁺.</p>
13	 <p>(S)-4-(5-metiltiazol-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s a, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,21 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,73 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,46 - 2,33 (m, 5H), 1,98 - 1,82 (m, 2H). MS(ESI) m/z: 533,1 (M+H)⁺.</p>
14	 <p>(S)-6-(Dimetilamino)-3'-(1H-tetrazol-5-il)-6'-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6'-(trifluorometil)-5',6'-dihidro-[3,4'-bipiridin]-2'(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,54 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (dd, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,80 - 3,62 (m, 2H), 3,04 (s, 6H), 2,47 - 2,30 (m, 2H), 1,99 - 1,85 (m, 2H). MS(ESI) m/z: 556,1 (M+H)⁺.</p>

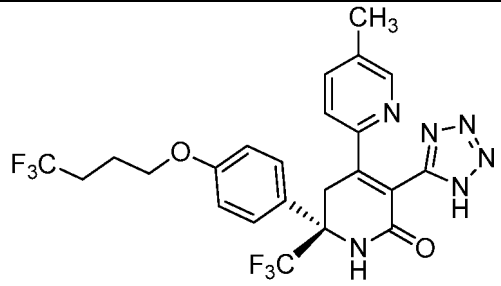
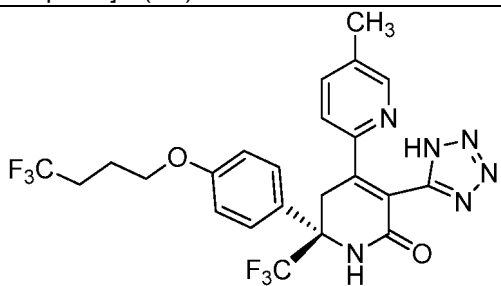
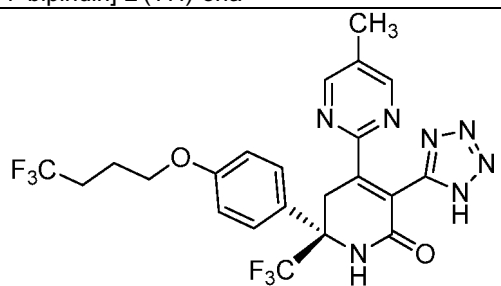
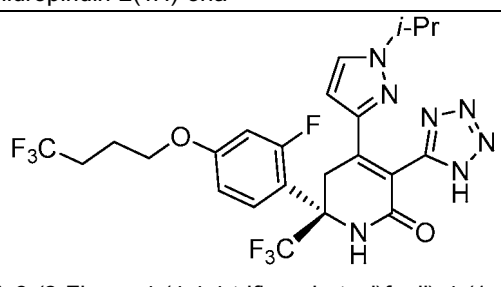
15	 <p>(S)-4-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-6-(2-fluoro-4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,40 (s a, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,55 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 1H), 3,50 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,34 - 2,20 (m, 2H), 1,74 (quin, J = 6,9 Hz, 2H), 1,60 - 1,43 (m, 4H), 1,04 - 0,91 (m, 4H). MS(ESI) m/z: 588,2 (M+H)⁺.</p>
16	 <p>(S)-4-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 14,9, 2,5 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 1H), 4,05 - 4,01 (m, 2H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 3,64 - 3,57 (m, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,71 - 1,54 (m, 4H), 1,01 - 0,94 (m, 4H). MS(ESI) m/z: 588,2 (M+H)⁺.</p>
17	 <p>(S)-4-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 7,07 - 6,91 (m, 2H), 5,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,15 - 4,01 (m, 3H), 3,73 - 3,55 (m, 2H), 2,43 - 2,23 (m, 2H), 2,08 - 1,93 (m, 2H), 1,00 - 0,90 (m, 4H). MS(ESI) m/z: 542,2 (M+H)⁺.</p>
18	 <p>(S)-4-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,43 (s a, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,08 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,80 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,73 - 3,66 (m, 1H), 3,55 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,01 - 1,85 (m, 2H), 1,80 - 1,46 (m, 4H), 1,36 - 1,03 (m, 2H). MS(ESI) m/z: 542,2 (M+H)⁺.</p>

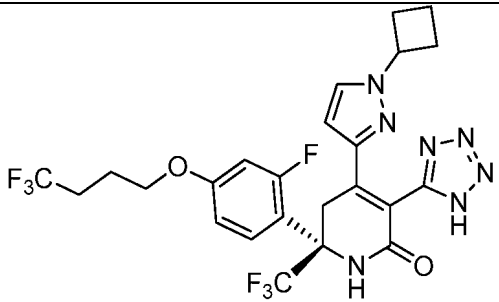
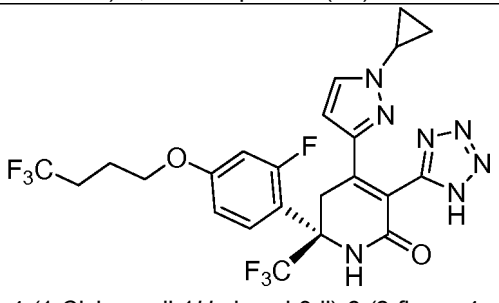
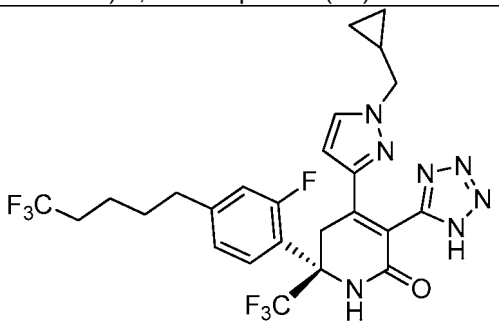
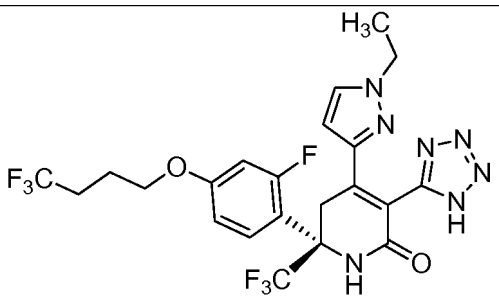
19	 <p>(S)-4-(1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,47 (s a, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 5,25 (s a, 1H), 4,17 - 4,03 (m, 2H), 3,95 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,54 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,49 - 2,34 (m, 2H), 2,03 - 1,87 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 0,51 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 0,33 (s a, 2H). MS(ESI) m/z: 556,1 (M+H)⁺.</p>
20	 <p>(S)-4-(1-(Ciclobutil-1H-pirazol-4-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s a, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,62 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,65 (s a, 1H), 4,78 (quin, J = 8,3 Hz, 1H), 4,13 - 3,97 (m, 3H), 3,58 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,48 - 2,37 (m, 2H), 2,35 - 2,20 (m, 4H), 1,99 - 1,88 (m, 2H), 1,82 - 1,67 (m, 2H). MS(ESI) m/z: 556,1 (M+H)⁺.</p>
21	 <p>(S)-4-(1-(Ciclobsdftullmetil)-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s a, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,34 (s a, 1H), 4,18 - 4,00 (m, 5H), 3,55 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,65 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 17,5, 10,0 Hz, 2H), 2,01 - 1,66 (m, 8H). MS(ESI) m/z: 570,2 (M+H)⁺.</p>
22	 <p>(S)-4-(1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-6-(4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,69 - 7,48 (m, 3H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 4,04 - 3,83 (m, 2H), 3,65 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,66 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,25 - 2,07 (m, 2H), 1,71 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,63 - 1,49 (m, 2H), 1,19 (s, 1H), 0,64 - 0,51 (m, 2H), 0,37 - 0,28 (m, 2H). MS(ESI) m/z: 554,3 (M+H)⁺.</p>

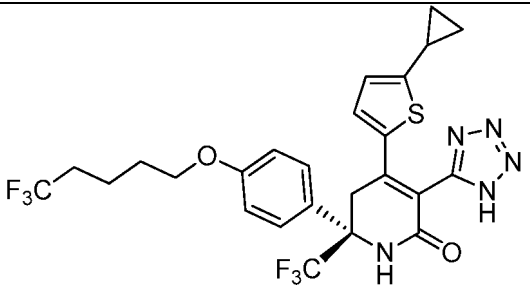
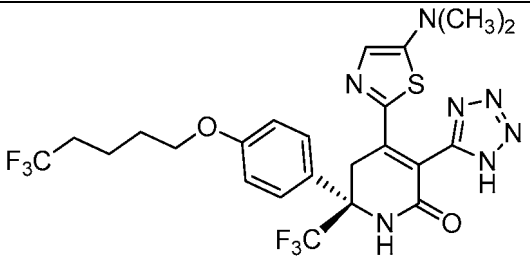
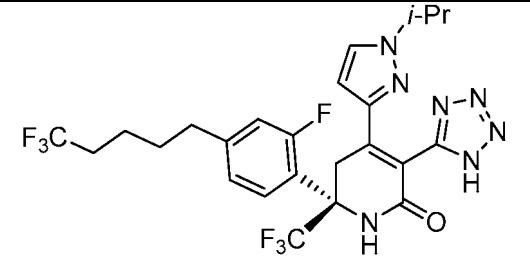
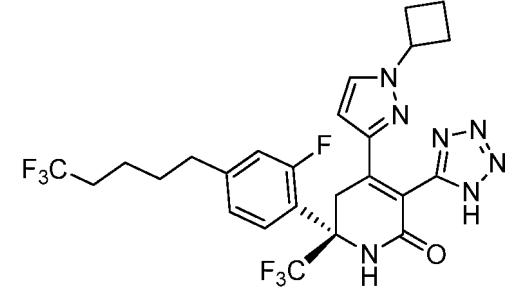
23	 <p>(S)-4-(1-Isopropil-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-6-(4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,65 - 7,47 (m, 3H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 5,67 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 4,43 (dt, <i>J</i> = 13,4, 6,6 Hz, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 1H), 2,66 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 2,24 - 2,08 (m, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 2H), 1,63 - 1,51 (m, 2H), 1,36 (dd, <i>J</i> = 6,6, 5,0 Hz, 6H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 542,3 (M+H)⁺.</p>
24	 <p>(S)-4-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-6-(4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 6,06 - 5,90 (m, 3H), 5,70 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 4,01 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 2,51 (d, <i>J</i> = 17,9 Hz, 1H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,12 - 1,04 (m, 2H), 0,66 - 0,48 (m, 2H), 0,17 - 0,07 (m, 2H), 0,04 - 0,06 (m, 2H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 540,3 (M+H)⁺.</p>
25	 <p>(S)-4-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,62 - 7,49 (m, 3H), 6,96 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 5,58 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 4,09 (d, <i>J</i> = 17,6 Hz, 1H), 4,00 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 3,62 - 3,56 (m, 1H), 2,27 - 2,08 (m, 2H), 1,90 - 1,75 (m, 2H), 1,69 - 1,48 (m, 4H), 1,01 - 0,91 (m, 4H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 570,3 (M+H)⁺.</p>
26	 <p>(S)-4-(1-Isopropil-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,61 - 7,48 (m, 3H), 7,00 - 6,92 (m, 2H), 5,67 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 4,49 - 4,35 (m, 1H), 4,12 (d, <i>J</i> = 17,6 Hz, 1H), 4,05 - 3,94 (m, 2H), 3,61 (d, <i>J</i> = 17,6 Hz, 1H), 2,25 - 2,08 (m, 2H), 1,83 - 1,75 (m, 2H), 1,68 - 1,51 (m, 4H), 1,36 (dd, <i>J</i> = 6,6, 5,0 Hz, 6H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 572,3 (M+H)⁺.</p>

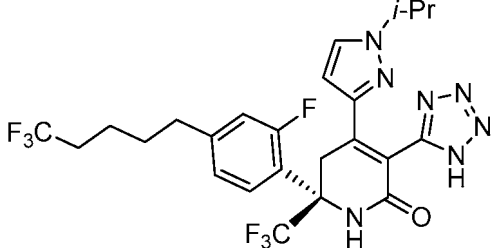
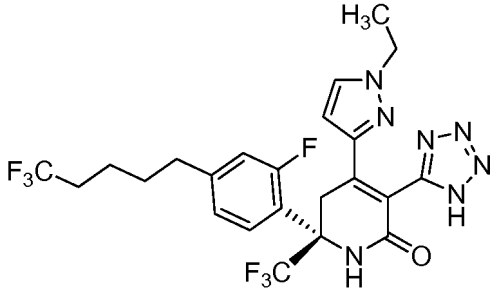
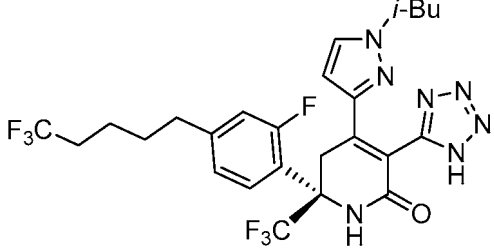
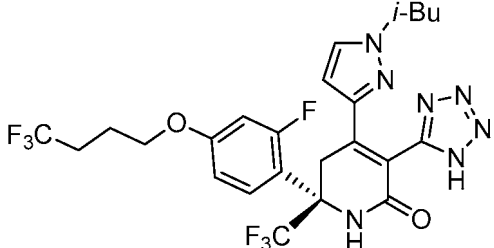
27	 <p>(S)-4-(1-(<i>tert</i>-Butil)-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ 7,63 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,99 - 6,90 (m, 2H), 5,90 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 4,10 (d, <i>J</i> = 17,6 Hz, 1H), 4,00 (td, <i>J</i> = 6,3, 1,1 Hz, 2H), 3,61 (d, <i>J</i> = 17,6 Hz, 1H), 2,27 - 2,08 (m, 2H), 1,85 - 1,74 (m, 2H), 1,67 - 1,51 (m, 4H), 1,42 (s, 9H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 586,3 (M+H)⁺.</p>
28	 <p>(S)-5-(Dimetilamino)-3'-(1H-tetrazol-5-il)-6'-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6'-(trifluorometil)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-2'(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,43 (s a, 1H), 8,04 (s a, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,00 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 6,79 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,14 - 3,98 (m, 3H), 3,49 (s a, 1H), 2,93 (s, 6H), 2,41 (dd, <i>J</i> = 16,9, 10,6 Hz, 2H), 1,99 - 1,84 (m, 2H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 556,3 (M+H)⁺.</p>
29	 <p>(S)-4-(1-Etil-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,57 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2H), 7,49 (d, <i>J</i> = 2,48 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 9,08 Hz, 2H), 5,48 (d, <i>J</i> = 2,48 Hz, 1H), 4,16 (d, <i>J</i> = 17,33 Hz, 1H), 4,12 (c, <i>J</i> = 7,43 Hz, 2H), 4,00 (t, <i>J</i> = 6,33 Hz, 2H), 3,62 (d, <i>J</i> = 17,61 Hz, 1H), 2,12 - 2,22 (m, 2H), 1,77 - 1,83 (m, 2H), 1,53 - 1,66 (m, 4H), 1,36 (t, <i>J</i> = 7,15, 9H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 558,2 (M+H)⁺.</p>
30	 <p>(S)-4-(1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,57 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2H), 7,55 (d, <i>J</i> = 2,48 Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2H), 5,50 (d, <i>J</i> = 2,48 Hz, 1H), 4,17 (d, <i>J</i> = 17,61 Hz, 1H), 4,00 (t, <i>J</i> = 6,33 Hz, 2H), 3,89 - 3,98 (m, 2H), 3,61 (d, <i>J</i> = 17,61 Hz, 1H), 2,12 - 2,22 (m, 2H), 1,77 - 1,83 (m, 2H), 1,55 - 1,66 (m, 4H), 1,16 - 1,22 (m, 1H), 0,54 - 0,58 (m, 2H), 0,31 - 0,34 (m, 2H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 584,3 (M+H)⁺.</p>

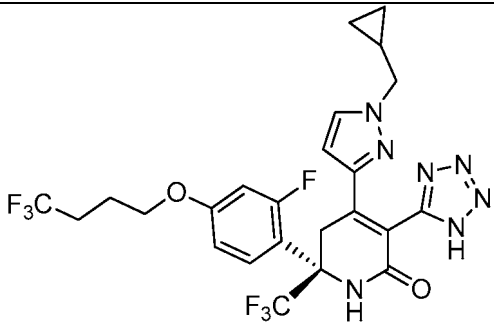
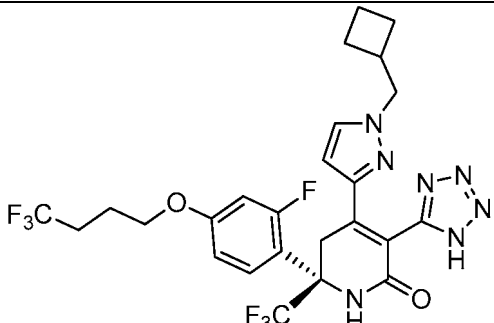
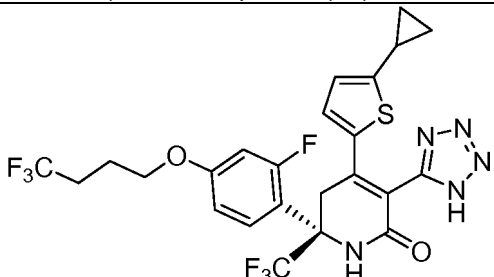
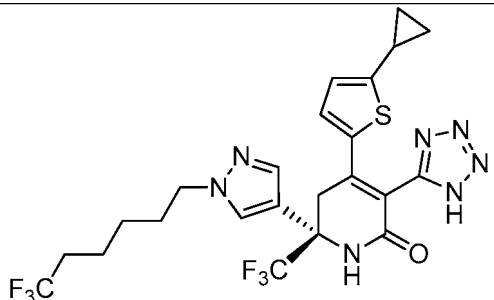
31	 <p>(S)-4-(1-isobutyl-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oksi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,56 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 2,48 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,08 Hz, 2H), 5,51 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 17,61 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6,33 Hz, 2H), 3,85 - 3,92 (m, 2H), 3,60 (d, J = 17,61 Hz, 1H), 2,12 - 2,22 (m, 2H), 2,04 - 2,09 (m, 1H), 1,77 - 1,83 (m, 2H), 1,53 - 1,66 (m, 4H), 0,84 (t, J = 6,60 Hz, 6H). MS(ESI) m/z: 586,3 (M+H)⁺.</p>
32	 <p>(S)-4-(1-Isopropil-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oksi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (d, J = 8,53 Hz, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,95 (d, J = 9,08 Hz, 2H), 6,68 (t, J = 2,75 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,21 (sept, J = 6,60 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6,33 Hz, 2H), 3,80 (d, J = 17,06 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 17,33 Hz, 1H), 2,12 - 2,22 (m, 2H), 1,78 - 1,83 (m, 2H), 1,53 - 1,66 (m, 4H), 1,36 (d, J = 6,88 Hz, 6H). MS(ESI) m/z: 571,3 (M+H)⁺</p>
33	 <p>(S)-4-(1-Isopropil-1H-indazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oksi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,62 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,53 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,70 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,98 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,08 Hz, 2H), 4,91 (sept, J = 6,60 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 17,61 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,33 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 17,61 Hz, 1H), 2,11 - 2,21 (m, 2H), 1,76 - 1,82 (m, 2H), 1,52 - 1,64 (m, 4H), 1,43 (d, J = 6,60 Hz, 6H). MS(ESI) m/z: 622,4 (M+H)⁺.</p>
34	 <p>(S)-4-(1-Isopropil-1H-indol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oksi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,59 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,14 (t, J = 7,43 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 9,08 Hz, 2H), 6,94 (t, J = 6,33 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 4,70 (sept, J = 6,88 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 6,33 Hz, 2H), 3,89 (d, J = 17,33 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 17,06 Hz, 1H), 2,11 - 2,21 (m, 2H), 1,76 - 1,82 (m, 2H), 1,52 - 1,65 (m, 4H), 1,45 (d, J = 6,60 Hz, 6H). MS(ESI) m/z: 621,3 (M+H)⁺.</p>
35	 <p>(S)-4-(5-(Dimetilamino)tiazol-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-((4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,35 (s a, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,22 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,05 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,48 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 2,84 (s, 6H), 2,44 - 2,33 (m, 2H), 1,98 - 1,88 (m, 2H). MS(ESI) m/z: 562,2 (M+H)⁺.</p>

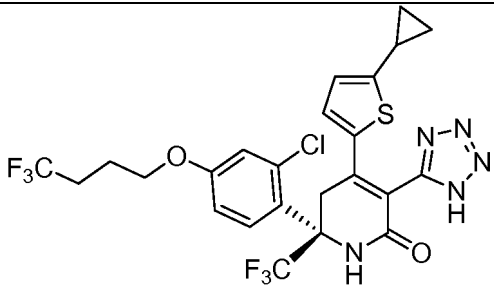
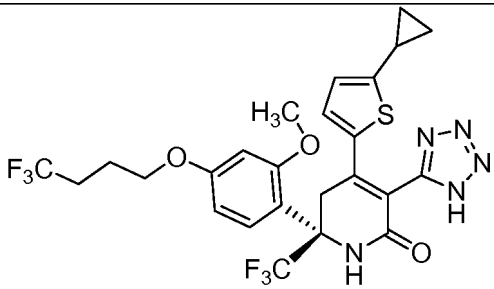
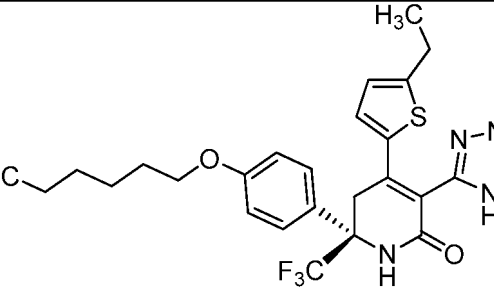
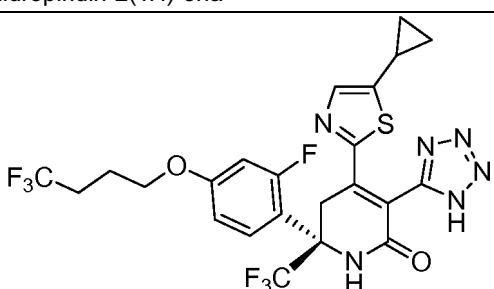
36	 <p>(S)-5-Metil-3'-(1H-tetrazol-5-il)-6'-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6'-(trifluorometil)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-2'(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,68 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,95 - 3,84 (m, 1H), 3,69 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,99 - 1,86 (m, 2H). MS(ESI) m/z: 527,2 (M+H)⁺.</p>
37	 <p>(S)-5-Metil-3'-(1H-tetrazol-5-il)-6'-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6'-(trifluorometil)-5',6'-dihidro-[2,4'-bipiridin]-2'(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,58 (s a, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,94 - 3,83 (m, 1H), 3,65 (d, J = 18,2 Hz, 1H), 2,46 - 2,33 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,01 - 1,84 (m, 2H). MS(ESI) m/z: 527,2 (M+H)⁺.</p>
38	 <p>(S)-4-(5-Metilpirimidin-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,10 (d, J = 19,0 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,77 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,36 - 2,23 (m, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 2H). MS(ESI) m/z: 528,1 (M+H)⁺.</p>
39	 <p>(S)-6-(2-Fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,52 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,57 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 5,44 (s, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,30 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,49 - 2,35 (m, 2H), 2,01 - 1,87 (m, 2H), 1,31 (t, J = 6,9 Hz, 6H). MS(ESI) m/z: 562,2 (M+H)⁺.</p>

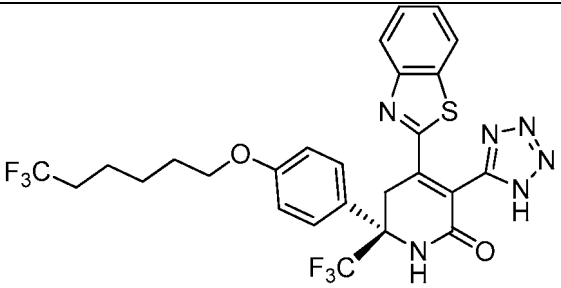
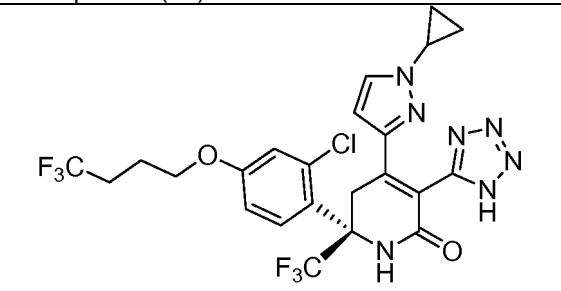
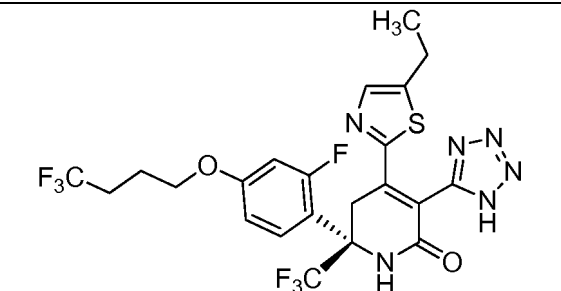
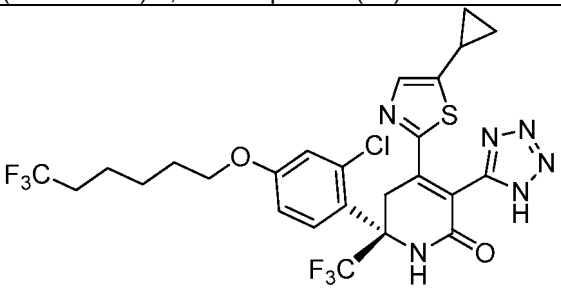
40	 <p>(S)-4-(1-(Ciclobutil-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,57 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,99 - 6,87 (m, 2H), 5,46 (s a, 1H), 4,78 (quin, J = 8,2 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 2,48 - 2,36 (m, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 4H), 2,01 - 1,88 (m, 2H), 1,81 - 1,68 (m, 2H). MS(ESI) m/z: 574,2 (M+H)⁺.</p>
41	 <p>(S)-4-(1-(Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,33 (s a, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 2H), 5,13 (s a, 1H), 4,25 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,08 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,76 - 3,68 (m, 1H), 3,49 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,47 - 2,31 (m, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 2H), 0,98 - 0,85 (m, 4H). MS(ESI) m/z: 560,3 (M+H)⁺.</p>
42	 <p>(S)-4-(1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,52 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 2H), 5,21 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,01 - 3,83 (m, 2H), 3,62 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,64 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,36 - 2,18 (m, 2H), 1,72 - 1,61 (m, 2H), 1,57 - 1,41 (m, 2H), 1,20 - 1,06 (m, 1H), 0,53 - 0,44 (m, 2H), 0,37 - 0,28 (m, 2H). MS(ESI) m/z: 572,4 (M+H)⁺.</p>
43	 <p>(S)-4-(1-(Etil-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,45 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 5,17 (s a, 1H), 4,22 (d, J = 17,4 Hz, 2H), 4,06 - 3,98 (m, 4H), 3,51 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,40 - 2,25 (m, 2H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS(ESI) m/z: 548,1 (M+H)⁺.</p>

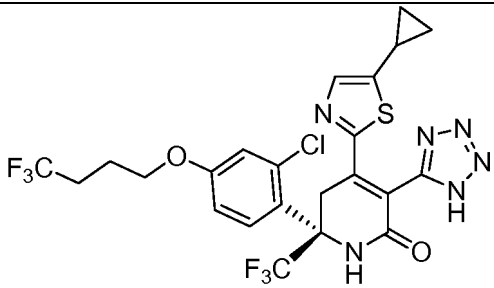
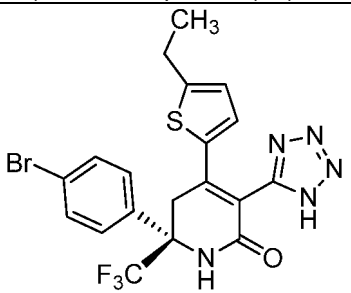
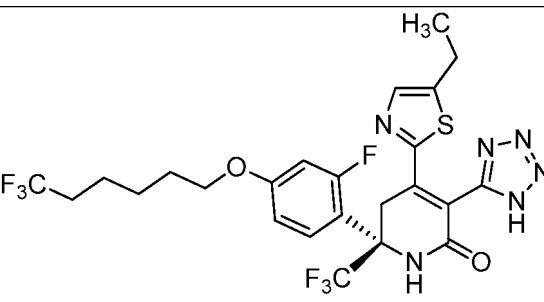
44	 <p>(S)-4-(5-Ciclopropiltiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-6-(4-((5,5,5-trifluoropentil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 6,74 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 4,02 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 3,94 - 3,79 (m, 1H), 3,62 - 3,46 (m, 1H), 2,40 - 2,24 (m, 2H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,83 - 1,77 (m, 2H), 1,66 - 1,57 (m, 2H), 0,98 - 0,88 (m, 2H), 0,59 - 0,44 (m, 2H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 572,1 (M+H)⁺.</p>
45	 <p>(S)-4-(5-(Dimetilamino)tiazol-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-6-(4-((5,5,5-trifluoropentil)oxi)fenil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,44 (s a, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 4,21 (d, <i>J</i> = 17,1 Hz, 1H), 3,98 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,51 (d, <i>J</i> = 17,1 Hz, 1H), 2,84 (s, 6H), 2,32 - 2,14 (m, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 2H), 1,67 - 1,53 (m, 2H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 576,1 (M+H)⁺.</p>
46	 <p>(S)-6-(2-Fluoro-4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,58 (s a, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,63 (t a, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 5,50 (s a, 1H), 4,56 - 4,43 (m, 1H), 4,35 (d, <i>J</i> = 17,7 Hz, 1H), 3,67 (d, <i>J</i> = 11,1 Hz, 1H), 2,71 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,41 - 2,24 (m, 2H), 1,78 - 1,67 (m, 2H), 1,62 - 1,49 (m, 2H), 1,41 - 1,31 (m, 6H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 560,6 (M+H)⁺.</p>
47	 <p>(S)-4-(1-Ciclobutil-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s a, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,58 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 5,41 (s a, 1H), 4,83 - 4,73 (m, 1H), 4,30 (d, <i>J</i> = 17,8 Hz, 1H), 3,61 (d, <i>J</i> = 17,5 Hz, 1H), 2,64 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,35 - 2,19 (m, 6H), 1,78 - 1,71 (m, 2H), 1,70 - 1,61 (m, 2H), 1,55 - 1,45 (m, 2H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 572,6 (M+H)⁺.</p>

48	 <p>(S)-6-(2-Fluoro-4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,11 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,58 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 - 7,11 (m, 2H), 7,07 (s a, 1H), 6,74 (s a, 1H), 4,87 (s a, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 1H), 3,97 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,64 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,35 - 2,18 (m, 2H), 1,72 - 1,61 (m, 2H), 1,55 - 1,44 (m, 2H), 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 6H). MS(ESI) m/z: 559,6 (M+H)⁺.</p>
49	 <p>(S)-4-(1-Etil-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,23 - 7,08 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,29 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 4,16 - 4,01 (m, 2H), 3,62 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,69 - 2,57 (m, 2H), 2,35 - 2,18 (m, 2H), 1,73 - 1,59 (m, 2H), 1,58 - 1,42 (m, 2H), 1,35 - 1,20 (m, 3H). MS(ESI) m/z: 546,6 (M+H)⁺.</p>
50	 <p>(S)-6-(2-Fluoro-4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-4-(1-isobutil-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,55 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,56 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 - 7,08 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 4,31 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,34 - 2,18 (m, 2H), 2,05 - 1,90 (m, 1H), 1,71 - 1,60 (m, 2H), 1,55 - 1,44 (m, 2H), 0,78 (d, J = 6,4 Hz, 6H). MS(ESI) m/z: 574,5 (M+H)⁺.</p>
51	 <p>(S)-6-(2-Fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-4-(1-isobutil-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,43 (s, 1H), 7,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,90 - 6,81 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 4,28 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,84 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 2H), 2,00 - 1,94 (m, 1H), 1,94 - 1,85 (m, 2H), 0,75 (d, J = 6,4 Hz, 6H). MS(ESI) m/z: 576,5 (M+H)⁺.</p>

52	 <p>(S)-4-(1-(Ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,51 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,53 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,94 - 6,80 (m, 2H), 5,24 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,30 (d, <i>J</i> = 17,7 Hz, 1H), 4,06 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,97 - 3,83 (m, 2H), 3,57 (d, <i>J</i> = 17,1 Hz, 1H), 2,45 - 2,32 (m, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 2H), 1,16 - 1,06 (m, 1H), 0,47 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 2H), 0,33 - 0,23 (m, 2H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 574,5 (M+H)⁺.</p>
53	 <p>(S)-4-(1-(Ciclobutilmetil)-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,45 (s, 1H), 7,56 (d, <i>J</i> = 2,1 Hz, 1H), 7,47 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 6,88 - 6,78 (m, 2H), 5,14 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 4,24 (d, <i>J</i> = 17,7 Hz, 1H), 4,05 - 3,98 (m, 4H), 3,50 (d, <i>J</i> = 17,7 Hz, 1H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,40 - 2,27 (m, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 4H), 1,80 - 1,69 (m, 2H), 1,67 - 1,56 (m, 2H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 588,6 (M+H)⁺.</p>
54	 <p>(S)-4-(5-Ciclopropiltiofen-2-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,32 - 7,22 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,74 - 6,63 (m, 3H), 4,09 (d, <i>J</i> = 17,9 Hz, 1H), 4,00 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 3,54 (d, <i>J</i> = 18,2 Hz, 1H), 2,36 - 2,23 (m, 2H), 2,10 - 1,97 (m, 3H), 1,12 - 1,04 (m, 2H), 0,80 - 0,73 (m, 2H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 576,2 (M+H)⁺.</p>
55	 <p>(S)-4-(5-Ciclopropiltiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(1-(6,6,6-trifluorohexil)-1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,01 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 3,1 Hz, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 4,10 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 3,62 (d, <i>J</i> = 17,7 Hz, 1H), 3,53 (d, <i>J</i> = 17,7 Hz, 1H), 2,27 - 2,11 (m, 2H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,83 - 1,73 (m, 2H), 1,52 - 1,39 (m, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 2H), 0,95 (d, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 0,56 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 2H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 560,4 (M+H)⁺.</p>

56	 <p>(S)-6-(2-Chloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-4-(5-ciclopropiltiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,25 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 6,88 - 6,81 (m, 1H), 6,74 - 6,68 (m, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,57 (d, <i>J</i> = 18,4 Hz, 1H), 2,39 - 2,26 (m, 2H), 2,15 - 2,02 (m, 3H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,81 - 0,73 (m, 2H). MS (ESI) <i>m/z</i> 592,0 (M+H)⁺.</p>
57	 <p>(S)-4-(5-Ciclopropiltiofen-2-il)-6-(2-metoxi-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,00 - 7,95 (m, 1H), 7,27 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 6,72 (d, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 6,56 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 6,53 - 6,48 (m, 1H), 4,09 - 3,96 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,67 (s, 1H), 2,41 - 2,25 (m, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 3H), 1,09 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,9 Hz, 2H), 0,83 - 0,75 (m, 2H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 588,0 (M+H)⁺.</p>
58	 <p>(S)-4-(5-Etiltiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,44 (s a, 1H), 7,56 (s a, 3H), 6,96 (s a, 2H), 6,82 (s a, 1H), 3,95 (s a, 2H), 2,97 (s a, 1H), 2,60 (s a, 2H), 2,19 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 2H), 1,70 (s a, 2H), 1,63 (s a, 1H), 1,40 - 1,56 (m, 4H), 1,05 (s a, 3H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 574,2 (M+H)⁺.</p>
59	 <p>(S)-4-(5-Ciclopropiltiazol-2-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (s, 1H), 7,43 (t, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1H), 6,73 - 6,56 (m, 2H), 4,58 (d, <i>J</i> = 18,2 Hz, 1H), 3,98 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,68 (d, <i>J</i> = 18,2 Hz, 1H), 2,38 - 2,20 (m, 2H), 2,12 - 1,93 (m, 3H), 1,18 - 1,07 (m, 2H), 0,78 (s a, 2H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 577,1 (M+H)⁺.</p>

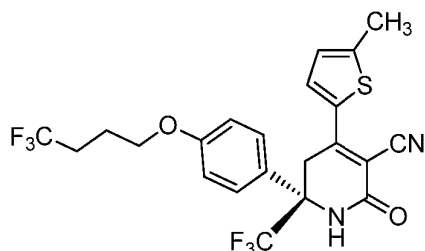
60	 <p>(S)-4-(Benzo[d]thiazol-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,95 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 7,46 - 7,54 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,28 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 3,86 - 4,08 (m, 3H), 2,17 - 2,32 (m, 2H), 1,66 - 1,81 (m, 2H), 1,40 - 1,62 (m, 4H). MS(ESI) m/z: 597,1 (M+H)⁺.</p>
61	 <p>(S)-6-(2-Cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 19,0 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,66 (dt, J = 7,4, 3,6 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 18,7 Hz, 1H), 2,36 - 2,21 (m, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 2H), 1,23 - 1,16 (m, 2H), 1,13 - 1,06 (m, 2H). MS(ESI) m/z: 576,0 (M+H)⁺.</p>
62	 <p>(S)-4-(5-Etiltiazol-2-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,55 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,90 - 6,80 (m, 2H), 4,60 (dd, J = 17,6, 1,3 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,75 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,85 (c, J = 7,5, 1,0 Hz, 2H), 2,45 - 2,30 (m, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H). MS(ESI) m/z: 565,3 (M+H)⁺.</p>
63	 <p>(S)-6-(2-Cloro-4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-4-(5-ciclopropiltiazol-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,36 (s a, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,14 (s a, 1H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 4,03 (s a, 2H), 3,72 (d, J = 19,2 Hz, 1H), 2,25 (s a, 2H), 2,07 (s a, 1H), 1,74 (s a, 2H), 1,60 - 1,39 (m, 4H), 1,00 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 0,61 (s a, 2H). MS(ESI) m/z: 621,1 (M+H)⁺.</p>

64	 <p>(S)-6-(2-Chloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-4-(5-ciclopropiltiazol-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,54 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 1H), 7,10 - 6,96 (m, 1H), 4,24 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 19,2 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 16,3, 11,4 Hz, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,98 - 1,82 (m, 2H), 1,13 - 0,89 (m, 2H), 0,69 - 0,55 (m, 2H). MS(ESI) m/z: 593,0 (M+H)⁺.</p>
65	 <p>(S)-6-(4-Bromofenil)-4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,64 (s, 2H), 6,89 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,66 (c, J=7,5 Hz, 2H), 1,08 (t, J =7,5 Hz, 3H). MS(ESI) m/z: 500,2 (M+H)⁺.</p>
66	 <p>(S)-4-(5-Etiltiazol-2-il)-6-(2-fluoro-4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-3-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,81 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,99 - 6,79 (m, 2H), 4,45 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 2,76 (c, J=7,4 Hz, 2H), 2,32 - 2,15 (m, 2H), 1,79 - 1,65 (m, 2H), 1,57 - 1,37 (m, 4H), 1,11 (t, J=7,4 Hz, 3H). MS(ESI) m/z: 593,3 (M+H)⁺.</p>

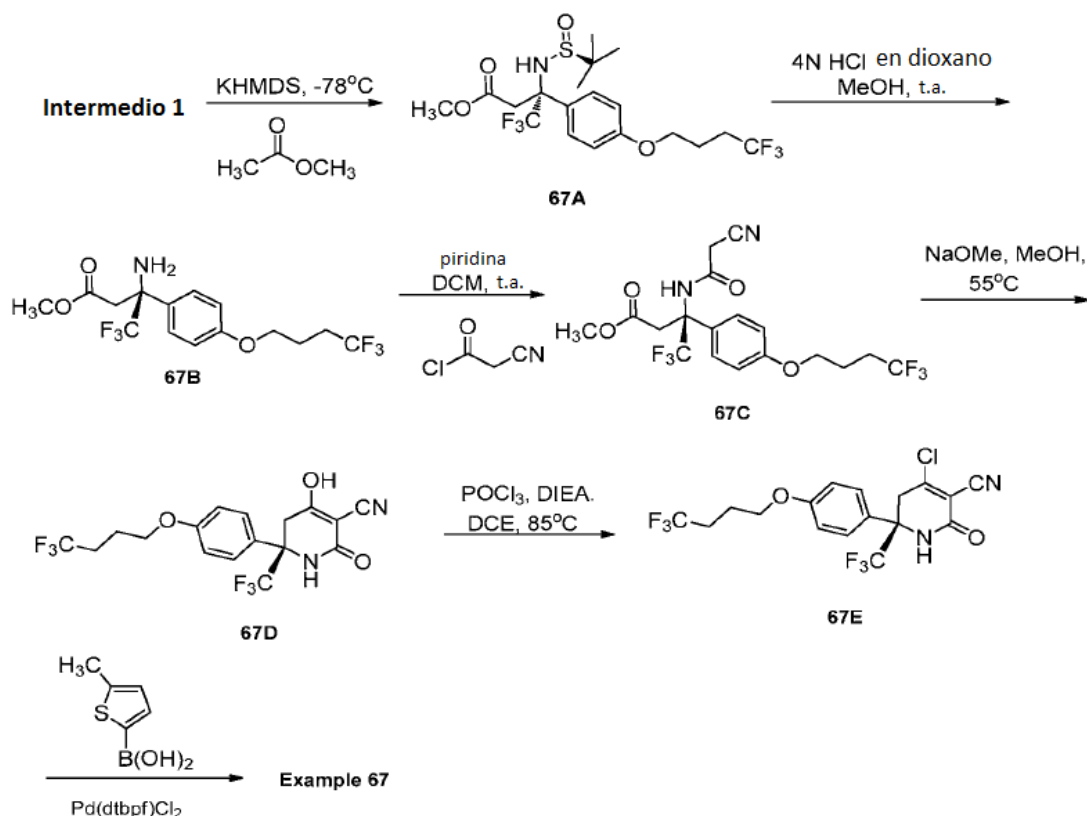
Ejemplo 67

(S)-4-(5-Metiltiofen-2-il)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carbonitrilo

5



Esquema de síntesis 2



67A. (*R*)-Metil 3-((*S*)-1,1-dimetiletilsulfenamido)-4,4,4-trifluoro-3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butanoato: A una solución de acetato de metilo (3,54 g, 47,8 mmol) en éter (335 ml) se añadió KHMDS en THF (35,8 ml, 35,8 mmol) gota a gota durante 10 min a -78°C . La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min. A -78°C , una solución del Intermedio 1 (9,64 g, 23,90 mmol) en éter (335 ml) se añadió gota a gota durante 20 min y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaCl ac. sat. (400 ml). La mezcla de reacción se diluyó con éter (400 ml) y NaCl ac. sat. (400 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a un aceite de color amarillo que se purificó por cromatografía para dar el producto deseado en forma de un aceite transparente (9,8873 g, rendimiento del 87 %). Anal. LCMS Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{NO}_4$: 477,14, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 478,2.

67B. (*S*)-Metil 3-amino-4,4,4-trifluoro-3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butanoato: A una solución de 67A (9,3151 g, 19,51 mmol) en MeOH (230 ml) se añadió HCl en dioxano (24,39 ml, 98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente de reacción se retiró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (30 ml) y la solución se lavó con NaHCO_3 ac. sat. (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío, para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido (7,7 g, rendimiento del 105 %). Anal. LCMS Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{NO}_3$: 373,11, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 374,0.

67C. (*S*)-Metil 3-(2-cianoacetamido)-4,4,4-trifluoro-3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butanoato: A una solución de cloruro de 2-cianoacetilo (7,25 g, 19,42 mmol) en DCM (400 ml) se añadió piridina (9,42 ml, 117 mmol) seguido de una solución de 67B (8,04 g, 78 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 1 h. El disolvente de la reacción se retiró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (2 x 60 ml) y la solución se lavó con NH_4Cl ac. sat. (50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo pálido (7,03 g, rendimiento 82 %). Anal. LCMS Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$: 440,12, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 441,0.

67D. (*S*)-4-Hidroxi-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo: A una solución de 67C (7,0257 g, 15,96 mmol) en MeOH (200 ml) se añadió metóxido sódico (18,26 ml, 80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 2 h. El disolvente de la reacción se retiró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y la solución se lavó con HCl 1 N (100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío, para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo pálido (6,966, rendimiento del 107 %). Anal. LCMS Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$: 408,09, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 409,0.

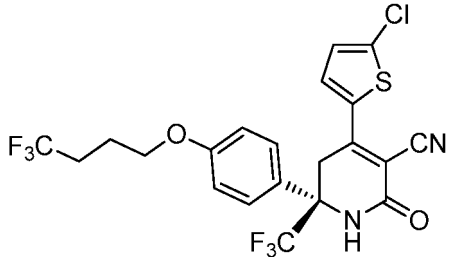
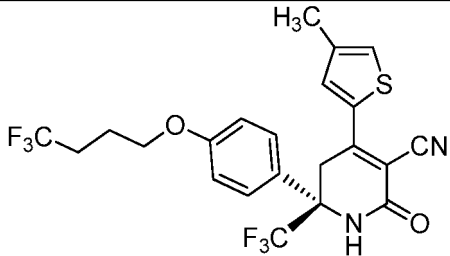
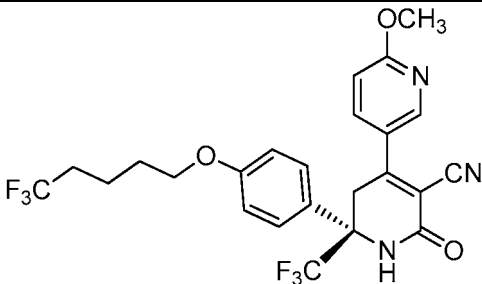
67E. (*S*)-4-Cloro-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carbonitrilo: A una solución de 67D (5,47 g, 13,40 mmol) en DCE (550 ml) se añadió POCl_3 (1,499 ml, 16,08 mmol) y DIEA (3,28 ml, 18,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. durante 30 min y se calentó a 85°C durante 3 h. La mezcla de

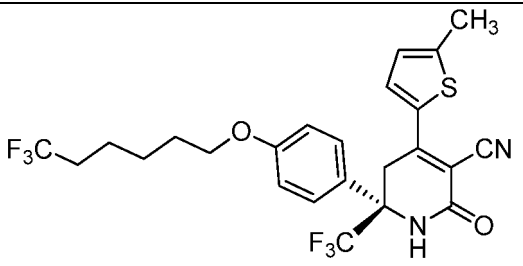
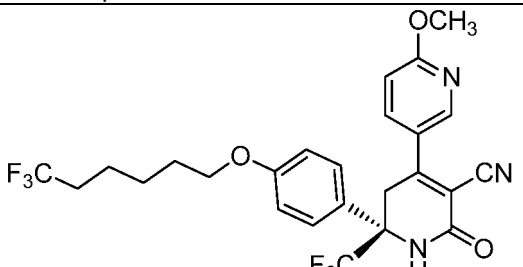
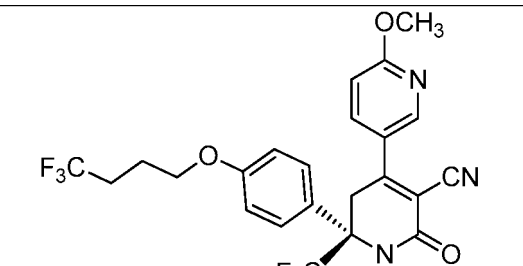
reacción se concentró al vacío hasta un aceite de color amarillo que se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con NH₄Cl ac. sat. (50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (3,7334 g, rendimiento del 65,3 %). Anal. LCMS Calculado para C₁₇H₁₃F₆ClN₂O₂ 426,06, encontrado [M+H]⁺ 427,0.

5 Ejemplo 67: En un vial se añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio (4,58 mg, 7,03 μmol), CsF (21,36 mg, 0,141 mmol), dioxano (0,499 ml), ácido (5-metiltiofen-2-il)borónico (10 mg, 0,0709 mmol) y 67E (20 mg, 0,0937 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en un vial cerrado herméticamente durante 1,5 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para producir el Ejemplo 28 (1,1 mg, 0,002 mmol, rendimiento del 3,2%). Anal. LCMS Calculado para C₂₂H₁₈F₆N₂O₂: 488,10, encontrado [M+H]⁺ 488,8. RMN ¹H (500 MHz, 1:1 CDCl₃:MeOD) δ 7,94 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,79 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,62 - 2,58 (m, 3H), 2,40 - 2,23 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 2H).

15 Los ejemplos siguientes en la Tabla 3 se prepararon de una manera similar al Ejemplo 67 utilizando el Intermedio 1, 2, 4 y diferentes ácidos borónicos heterocíclicos comercialmente diferentes.

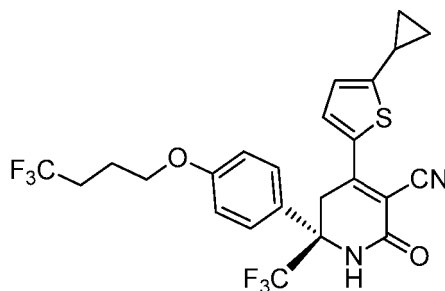
Tabla 3

Ejemplo N.º	Estructura y Nombre	Datos analíticos
68	 <p>(S)-4-(5-Clorotiofen-2-il)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, 1:1 CDCl₃: MeOD) δ 7,95 - 7,87 (m, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,18 - 7,12 (m, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 2H), 4,11 - 3,98 (m, 2H), 3,81 - 3,70 (m, 1H), 3,56 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,42 - 2,21 (m, 2H), 2,12 - 1,96 (m, 2H). MS(ESI) m/z: 509,4 (M+H)⁺.</p>
69	 <p>(S)-4-(4-Metiltiofen-2-il)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, 1:1 CDCl₃: MeOD) δ 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,52 - 7,38 (m, 3H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 3,81 - 3,71 (m, 1H), 3,58 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,42 - 2,24 (m, 5H), 2,09 - 1,97 (m, 2H). MS(ESI) m/z: 489,11 (M+H)⁺.</p>
70	 <p>(S)-6-Metoxi-2'-oxo-6'-(trifluorometil)-6'-((5,5,5-trifluoropentil)oxi)fenil)-1',2',5',6'-tetrahidro-[3,4'-bipiridina]-3'-carbonitrilo</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,82 (s, 1H), 8,65 - 8,44 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 3H), 4,02 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 1H), 3,73 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,40 - 2,26 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 2H), 1,64 (d, J = 7,3 Hz, 2H). MS(ESI) m/z: 514,2 (M+H)⁺.</p>

71	 <p>(S)-4-(5-Metiltiofen-2-il)-2-oxo-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carbonitrilo</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,73 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,16 - 7,04 (m, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,68 - 3,62 (m, 1H), 3,48 - 3,35 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,32 - 2,14 (m, 2H), 1,79 - 1,63 (m, 2H), 1,58 - 1,36 (m, 4H). MS(ESI) <i>m/z</i>: 517,1 (M+H)⁺.</p>
72	 <p>(S)-6-Metoxi-2'-oxo-6'-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-6'-(trifluorometil)-1',2',5',6'-tetrahidro-[3,4'-bipiridina]-3'-carbonitrilo</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,78 (s, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,04 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,8 Hz, 3H), 4,00 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,87 - 3,84 (m, 1H), 3,73 (d, <i>J</i> = 18,3 Hz, 1H), 2,35 - 2,17 (m, 2H), 1,74 (quin, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 1,62 - 1,41 (m, 4H).</p>
73	 <p>(S)-6-Metoxi-2'-oxo-6'-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6'-(trifluorometil)-1',2',5',6'-tetrahidro-[3,4'-bipiridina]-3'-carbonitrilo</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, 1:1 CDCl₃: MeOD) δ 8,44 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 6,97 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 2H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 4,06 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,63 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 2,33 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2H), 2,11 - 1,99 (m, 2H).</p>

Ejemplo 74

5 (S)-4-(5-Ciclopropiltiofen-2-il)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carbonitrilo



10 A una solución del Ejemplo 2B (30,0 mg, 0,064 mmol) y N,N'-metanodiilidenciclohexanamina (39,9 mg, 0,193 mmol) en THF (0,555 ml) se añadió una solución de ácido 2-cianoacético (16,45 mg, 0,193 mmol) en THF (0,555 ml) y la mezcla de reacción se agitó a t.a. en argón durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió en EtOAc (10 ml). La solución se lavó con agua (1x10 ml), seguido de Na₂CO₃ sat. (2x10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC prep. dio el Ejemplo 35 (9,9 mg, 28 %). Anal.

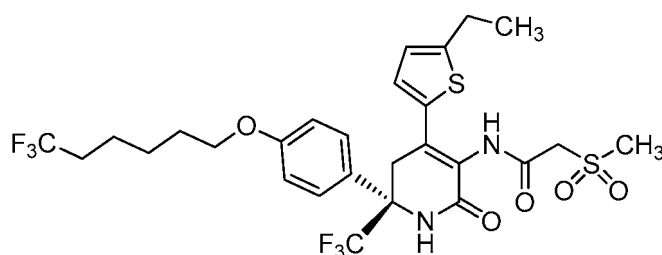
LCMS Calculado para $C_{24}H_{20}F_6N_2O_2$: 514,11, encontrado $[M+H]$ 515,1. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 9,67 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,03 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 2,45 - 2,33 (m, 2H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 1,94 - 1,79 (m, 2H), 1,23 - 1,11 (m, 2H), 0,87 - 0,77 (m, 2H).

5

Ejemplo 75

(S)-N-(4-(5-Etiltiofen-2-il)-2-oxo-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-(metilsulfonil)acetamida

10



75A. (S)-3-Amino-1-(5-etiltiofen-2-il)-4,4,4-trifluoro-3-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)butan-1-ona: 75A se preparó de una manera similar a los Ejemplos 1A y 1B. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 3,95 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,42 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,88 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,19 - 2,04 (m, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 2H), 1,69 - 1,50 (m, 4H), 1,33 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

15

75B. (S)-2-(1,3-Dioxoisindolin-2-il)-N-(4-(5-etiltiofen-2-il)-1,1,1-trifluoro-4-oxo-2-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)butan-2-il)acetamida: Gota a gota se añadió cloroacetnitrilo (0,044 ml, 0,436 mmol) a una solución de ácido 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acético (59,7 mg, 0,291 mmol) y trifetilfosfina (153 mg, 0,582 mmol) en DCM (2 ml) y se agitó a t.a. durante 1 h. A continuación, se añadió una solución de 75A (70 mg, 0,145 mmol) en DCM (1 ml), seguido de piridina (0,035 ml, 0,436 mmol) y se agitó a t.a. durante 1 h. Se concentró y el producto bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida ISCO, para dar 75B (86 mg, 0,129 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 (dd, J 5,5, 3,1 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (dd, J 5,5, 3,1 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,49, 4,46 (ABC, J = 16,1 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,87 (c, J = 7,8 Hz, 2H), 2,18 - 2,04 (m, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 2H), 1,69 - 1,51 (m, 4H), 1,33 (t, J = 7,5 Hz, 3H),.

20

25

75C. (S)-3-Amino-4-(5-etiltiofen-2-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona: Una mezcla de 75B (86 mg, 0,129 mmol) y NaOH 1 N (0,270 ml, 0,270 mmol) en MeOH (1 ml) se agitó en microondas a 130 °C durante 15 min. Se acidificó con HCl 1 N, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La mezcla en bruto se disolvió en EtOH (1 ml) y se añadió 33 % de metilamina en etanol (0,3 ml, 2,58 mmol) y se agitó a 80 °C durante 3 h y se agitó a 60 °C durante la noche. Se añadieron 0,3 ml de metilamina y se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM, se lavó con NaOH 1 N, se secó ($MgSO_4$) y se concentró para dar 75C (53 mg, 0,102 mmol, rendimiento del 79 %) como una goma de color amarillo-parduzco. Anal. LCMS Calculado para $C_{24}H_{26}F_6N_2O_2S$ 520,16, encontrado $[M+H]$ 521,3.

30

35

Ejemplo 75: Gota a gota se añadió tricloroacetnitrilo (0,029 ml, 0,288 mmol) a una solución de ácido 2-(metilsulfonil)acético (26,5 mg, 0,192 mmol) y trifetilfosfina (101 mg, 0,384 mmol) en DCM (1 ml) y se agitó a t.a. durante 1 h. A continuación, se añadió una solución de 75C en DCM (0,8 ml), seguido de piridina (0,023 ml, 0,288 mmol) y se agitó a t.a. durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y la mezcla en bruto se purificó usando HPLC prep., para dar el Ejemplo 75 (28,3 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 45,1 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Anal. LCMS Calculado para $C_{27}H_{30}F_6N_2O_5S_2$ 640,15, encontrado $[M+H]$ 641,3. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (s a, 1H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,67 (s a, 1H), 4,04 (s a, 2H), 3,96 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,64, 3,62 (ABC, J = 17,2 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,86 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,19 - 2,04 (m, 2H), 1,84 - 1,76 (m, 2H), 1,68 - 1,49 (m, 4H), 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

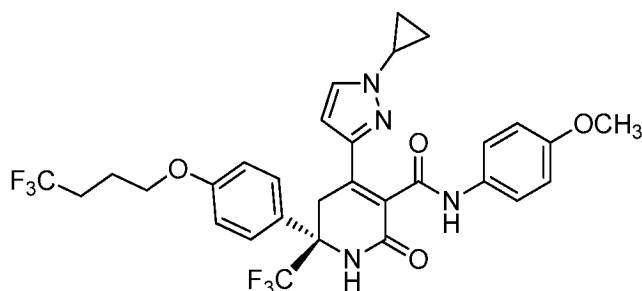
40

45

Ejemplo 76

(S)-4-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-N-(4-metoxifenil)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carboxamida

50



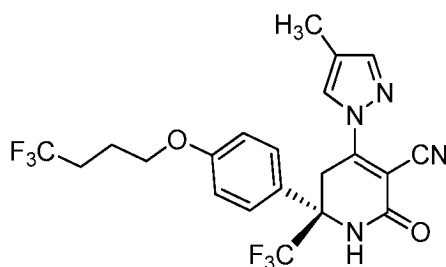
5 76A. (S)-3-Amino-1-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-4,4,4-trifluoro-3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butan-1-ona: 76A se preparó de una manera similar a los Ejemplos 1A y 1B. Anal. LCMS Calculado para $C_{27}H_{30}F_6N_2O_5S_2$ 449,15, encontrado [M+H] 450,1.

10 76B. (S)-N¹-(4-(1-Ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-1,1,1-trifluoro-4-oxo-2-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butan-2-il)-N³-(4-metoxifenil)malonamida: A una solución de ácido 3-((4-metoxifenil)amino)-3-oxopropanoico (13,97 mg, 0,067 mmol) en diclorometano (1 ml) se añadió trifenilfosfina (17,51 mg, 0,067 mmol) y tricloroacetnitrilo (9,64 mg, 0,067 mmol). Después de 1 h, se añadió 76A (10 mg, 0,022 mmol) en diclorometano (1 ml) y la reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 76B (13 mg, 0,020 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. Anal. LCMS Calculado para $C_{30}H_{30}F_6N_4O_5$: 640,21, encontrado [M+H] 641,3.

15 Ejemplo 76: A una solución agitada de 76B (13 mg, 0,020 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió piperidina (10,05 μ l, 0,101 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el Ejemplo 76 (3,5 mg, 0,056 mmol, rendimiento del 28 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. Anal. LCMS Calculado para $C_{30}H_{28}F_6N_4O_4$: 622,20, encontrado [M+H] 623,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,11 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 4H), 7,08 - 6,98 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 6,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,06 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,90 - 3,78 (m, 2H), 3,74 - 3,71 (m, 4H), 2,47 - 2,31 (m, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 2H), 1,16 - 0,90 (m, 4H).

Ejemplo 77

25 ((S)-4-(4-Metil-1H-pirazol-1-il)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carbonitrilo

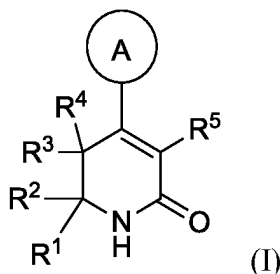


30 Una mezcla de 67E (13 mg, 0,030 mmol) y 4-metil-1H-pirazol (25,01 mg, 0,305 mmol) se calentó a 100 °C durante 7 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el Ejemplo 77 (12 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 83 %). Anal. LCMS Calculado para $C_{21}H_{18}F_6N_4O_2$: 472,13, encontrado [M+H] 473,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 9,74 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,03 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 4,23 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,06 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,89 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 2,46 - 2,32 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,98 - 1,87 (m, 2H).

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo, un solvato o un hidrato del mismo, en la que:

10 el anillo A es, de forma independiente, un 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 R⁶ y 0-2 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: alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona independientemente entre: H, F, alquilo C₁₋₄ y CN;

R⁴ se selecciona independientemente entre: H, F y alquilo C₁₋₄;

20 R³ y R⁴ se pueden combinar con el átomo de carbono al que están unidos para formar un carbociclo de 3 a 6 miembros;

R⁵ se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C₁₋₆, CN, -NO₂, R^c, -NH₂, -(CH₂)_n-(X)_t-(CH₂)_mR^c, -CONH(alquilo C₁₋₆) y -NHCOX₁SO₂Rⁱ;

X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en O, S, NH, CONH y NHCO;

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

R⁶ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^h, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_m-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_m-NRⁱRⁱ, 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);

30 R⁷ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄; como alternativa, R⁶ y R⁷, junto con los átomos de carbono al que están unidos, se combinan para formar un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R⁹;

35 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, COOH y -(CH₂)_n-R^c;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, haloalcoxi C₁₋₁₀, alquilitio C₁₋₁₀, haloalquilitio 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), R^c y -(CH₂)_n-(O)_t-(CH₂)_mR^c;

40 R^c, en cada caso, 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;

R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, CN, -NO₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, tetrazolilo, OBn y fenilo;

45 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, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

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

Rⁱ, en cada caso, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄ y fenilo;

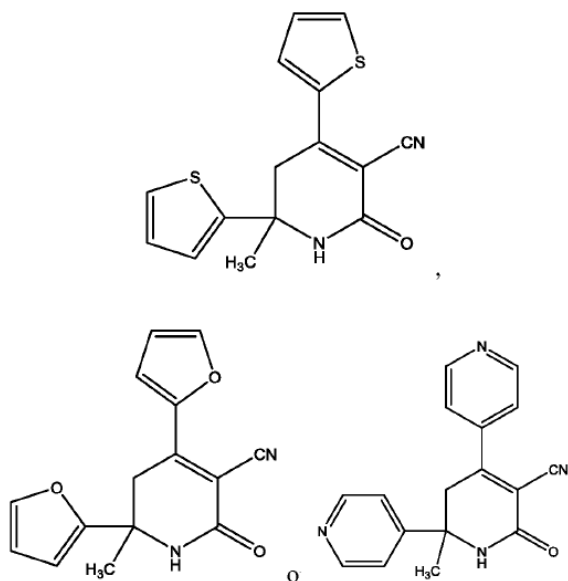
n, en cada caso, es independientemente 0 o 1;

55 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;

con la condición de que el compuesto no sea



5

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R^1 se selecciona independientemente entre: (carbociclo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^b y 0-2 R^g), (un 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 C_{1-12} sustituida con 0-1 R^a ; en donde dicha cadena de hidrocarburos puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada);

10

R^3 se selecciona independientemente entre: H, F, alquilo C_{1-4} y CN;

R^4 se selecciona independientemente entre: H, F y alquilo C_{1-4} ;

15

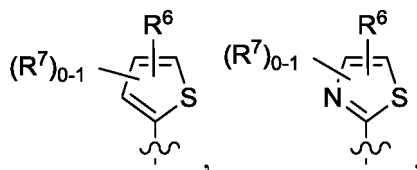
R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} , haloalquilo C_{1-10} , haloalcoxi C_{1-10} , alquiltio C_{1-10} , haloalquiltio C_{1-10} , N(alquilo C_{1-4})₂, -CONH(alquilo C_{4-20}), -CONH(haloalquilo C_{4-20}), -O(CH₂)_sO(alquilo C_{1-6}), -O(CH₂)_sO(haloalquilo C_{1-6}), R^c y -(CH₂)_n-(O)_t-(CH₂)_m R^c ; y

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

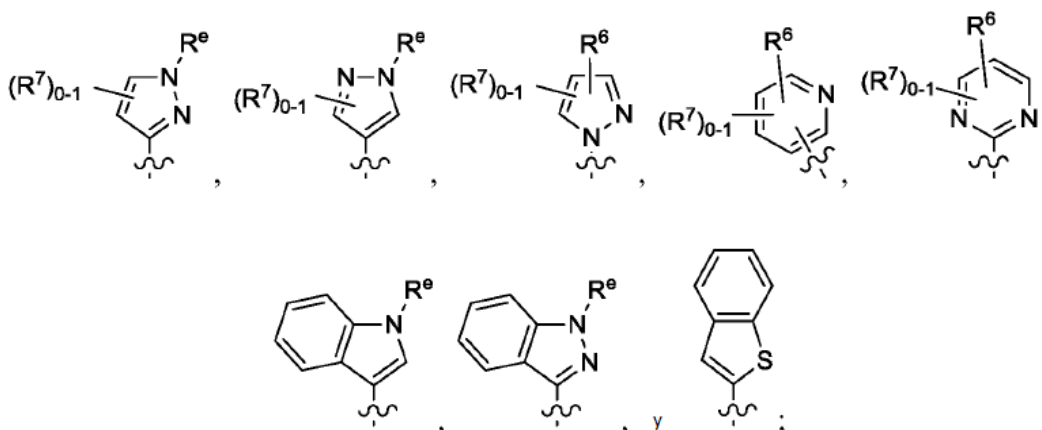
20

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

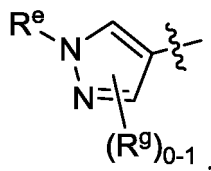
el anillo A se selecciona independientemente entre:



25



R^1 se selecciona independientemente entre: fenilo sustituido con 1 R^b y 0-2 R^g ,



5

y una cadena de hidrocarburo C_{1-12} sustituido con 0-1 R^a ; en donde dicha cadena de hidrocarburos puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada;

R^2 se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;

10

R^3 se selecciona independientemente entre: H y F;

R^4 se selecciona independientemente entre: H y F;

R^5 se selecciona independientemente entre: CN, $-NH_2$, $-CONH$ (alquilo C_{1-6}), R^c , $-NHCOCH_2SO_2$ (alquilo C_{1-4}) y $-CONH$ (Ph sustituido con 0-1 R^g);

15

R^6 se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{1-4}N$ (alquilo C_{1-4}) $_2$, alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;

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

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

20

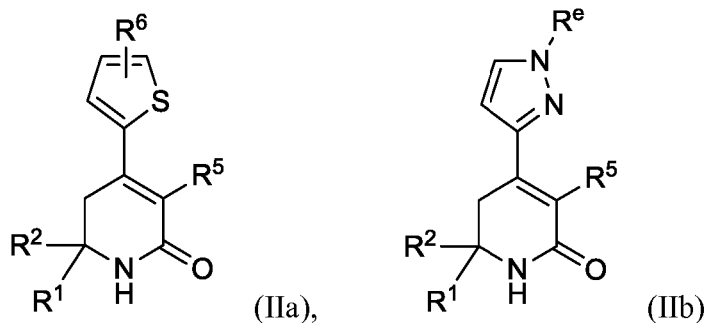
R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} y haloalcoxi C_{1-10} ;

R^c es un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e , O y S; y

R^g , 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} .

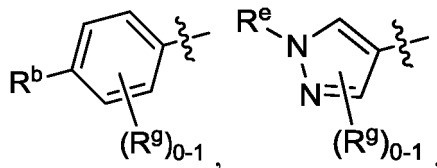
25

4. Un compuesto de cualquier reivindicación anterior que tenga las Fórmulas (IIa) o (IIb):



30 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo, un solvato o un hidrato del mismo, en las que:

R¹ se selecciona independientemente entre:



5 y (una cadena de hidrocarburos C₁₋₁₂; en donde dicha cadena de hidrocarburos puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada);

R² se selecciona independientemente entre: CF₃ y CH₃;

R⁵ se selecciona independientemente entre: CN, tetrazolilo, -NHCOCH₂SO₂(alquilo C₁₋₄) y -CONH(4-alcoxi C₁₋₄-Ph);

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

R^b se selecciona independientemente entre: -O(CH₂)₁₋₆CF₃, y -O(CH₂)₁₋₄CF₂CF₃;

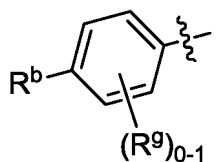
R^e se selecciona independientemente entre: -(CH₂)₁₋₆CF₃ y -(CH₂)₀₋₁(cicloalquilo C₃₋₆); y

R⁹ se selecciona independientemente entre: halógeno y alcoxi C₁₋₄.

15

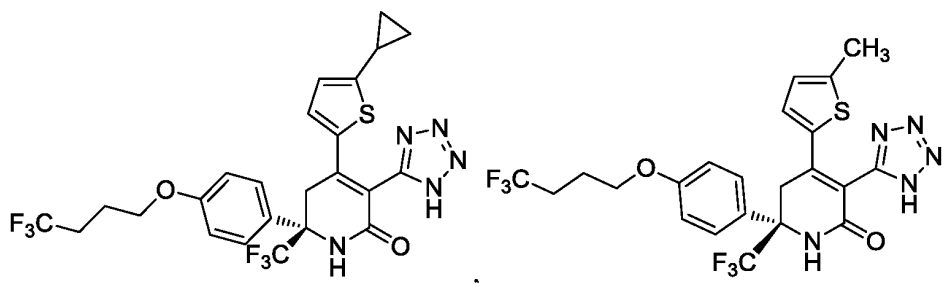
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que:

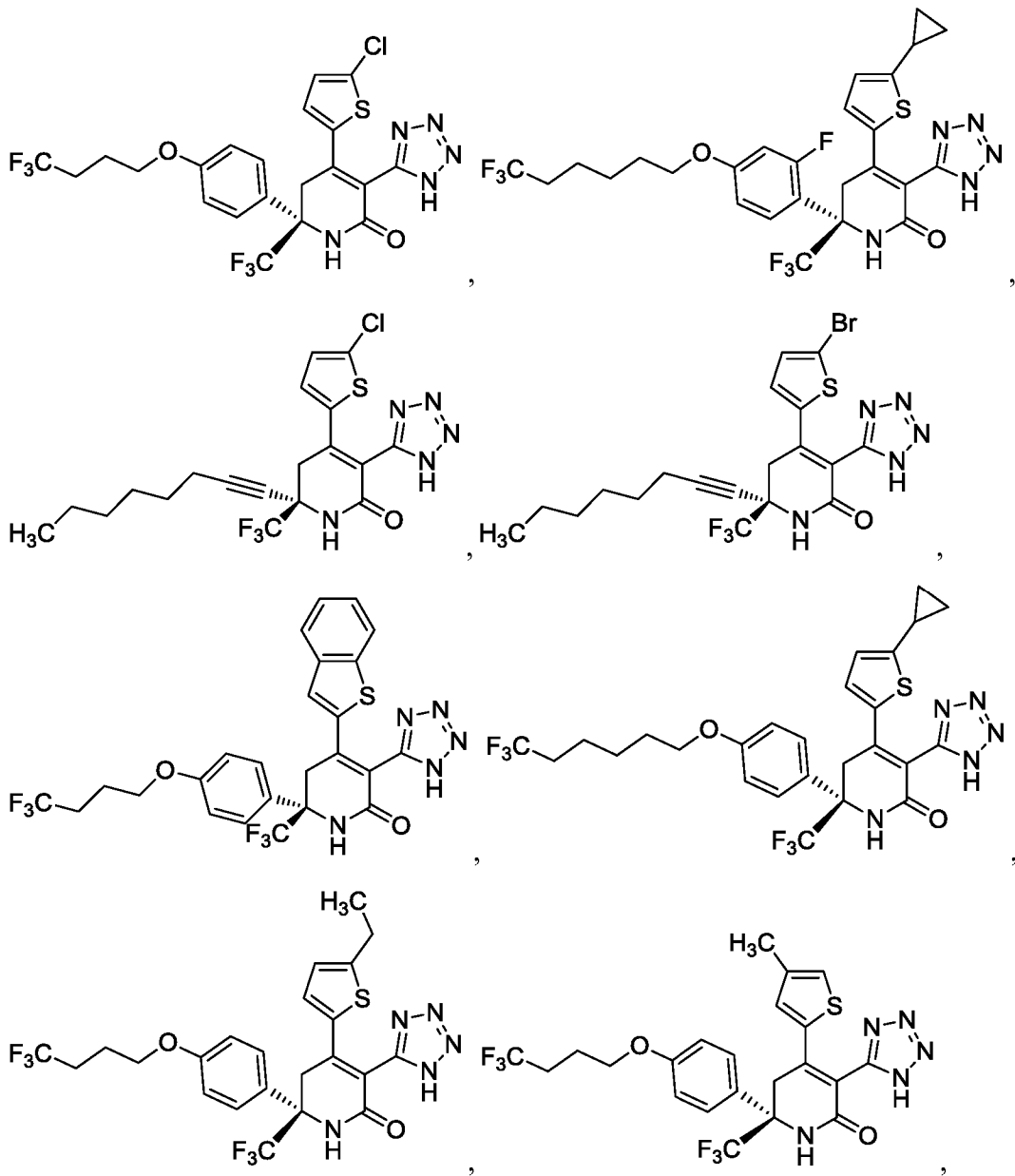
R¹ es

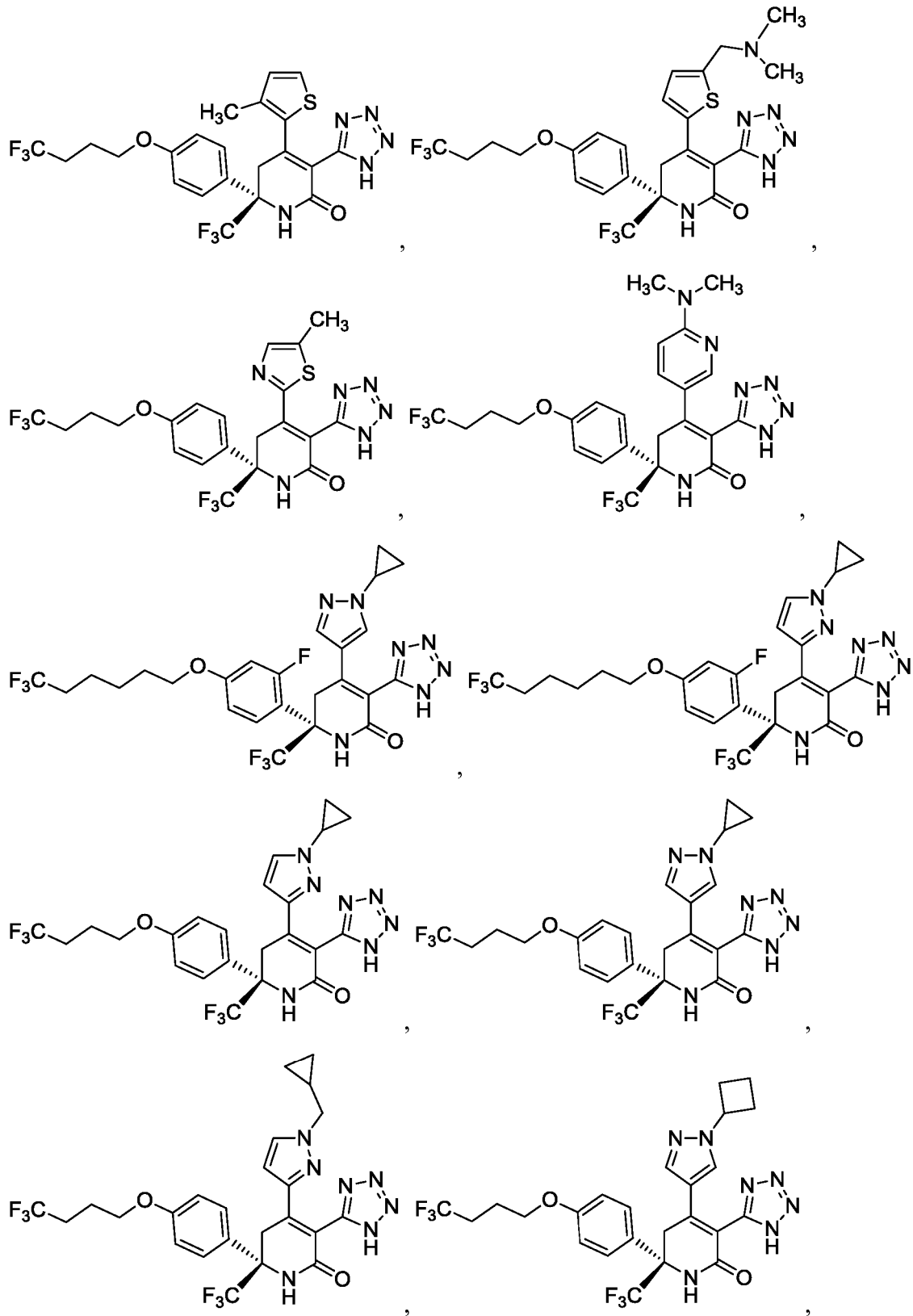


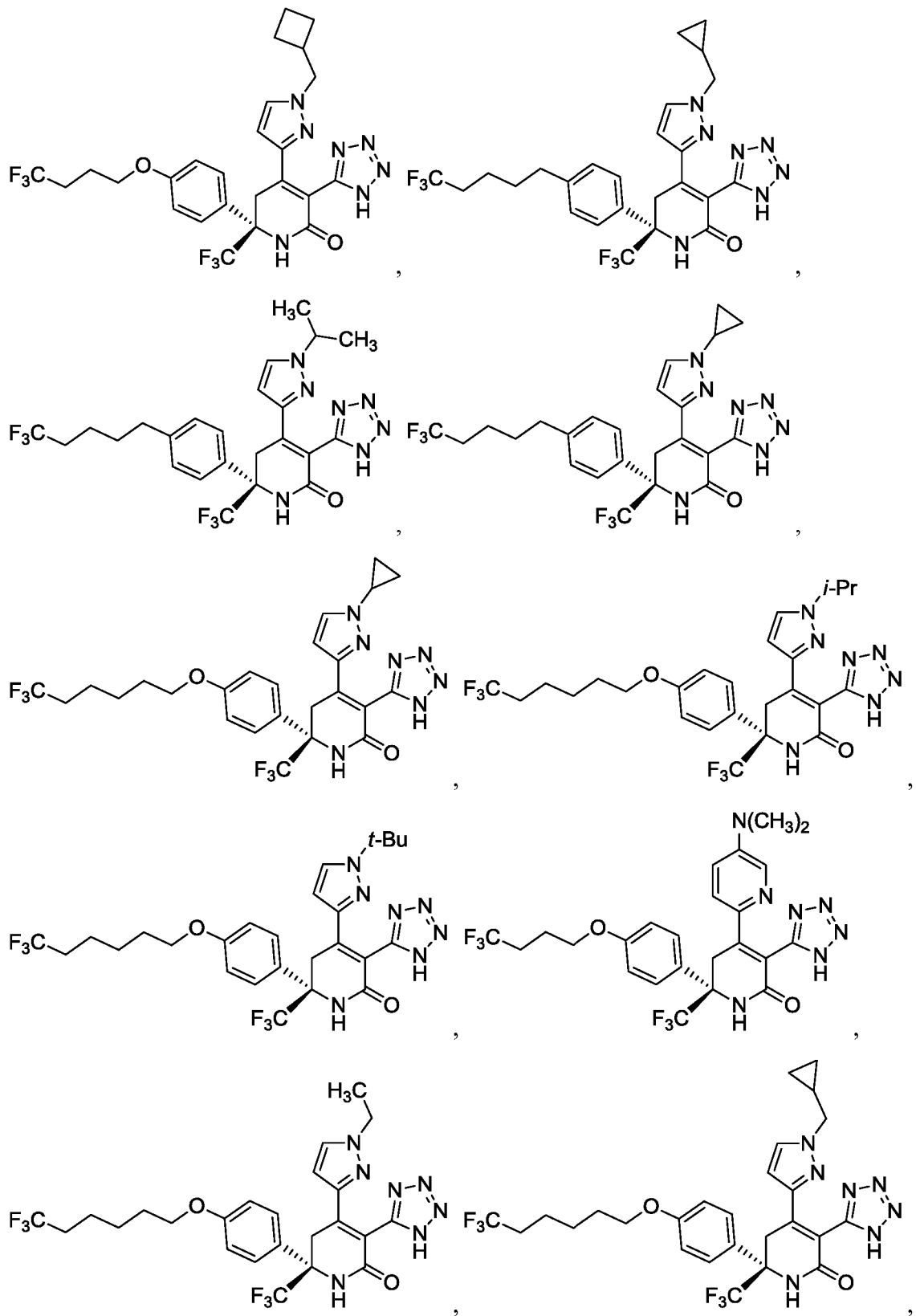
20

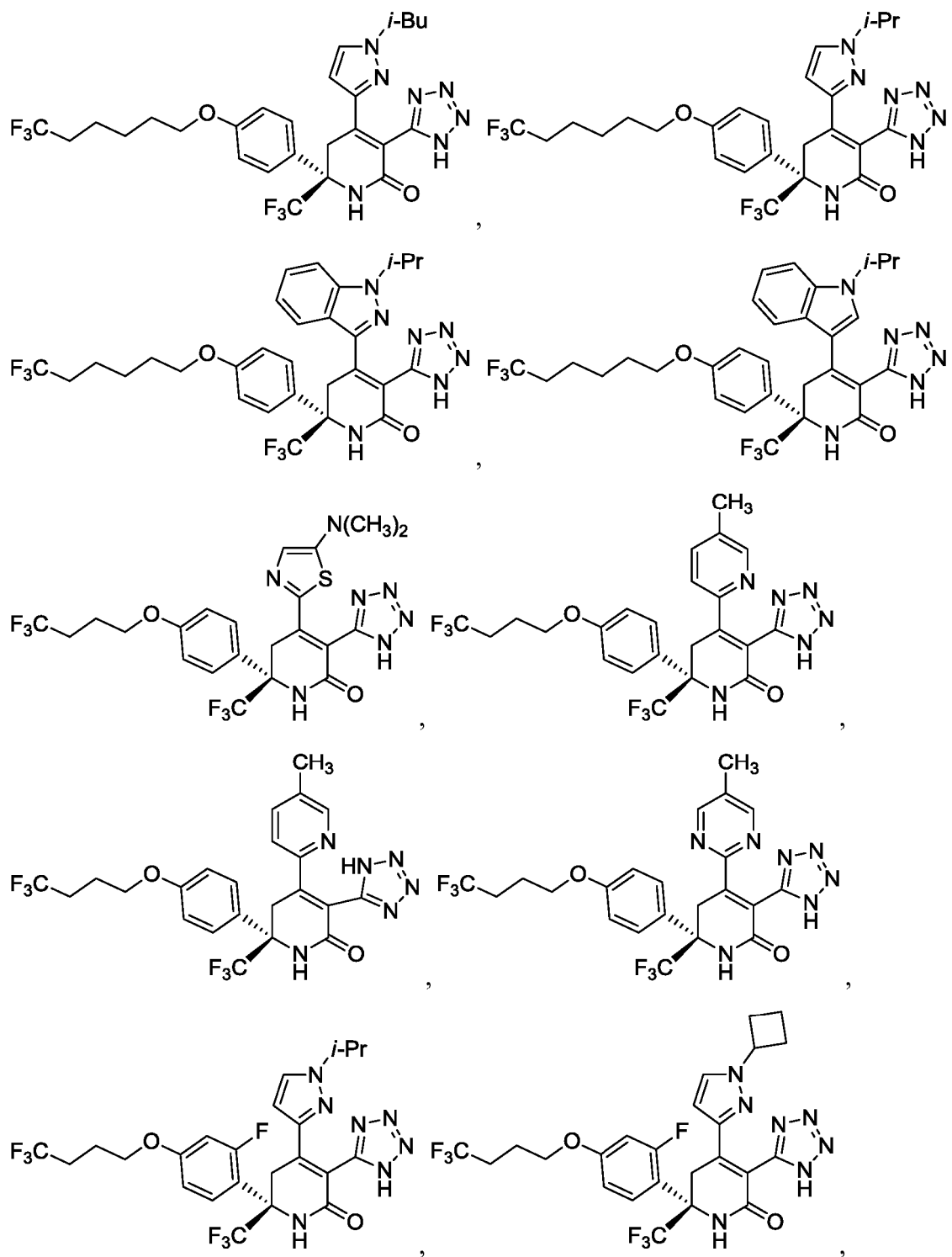
6. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, en donde el compuesto se selecciona entre

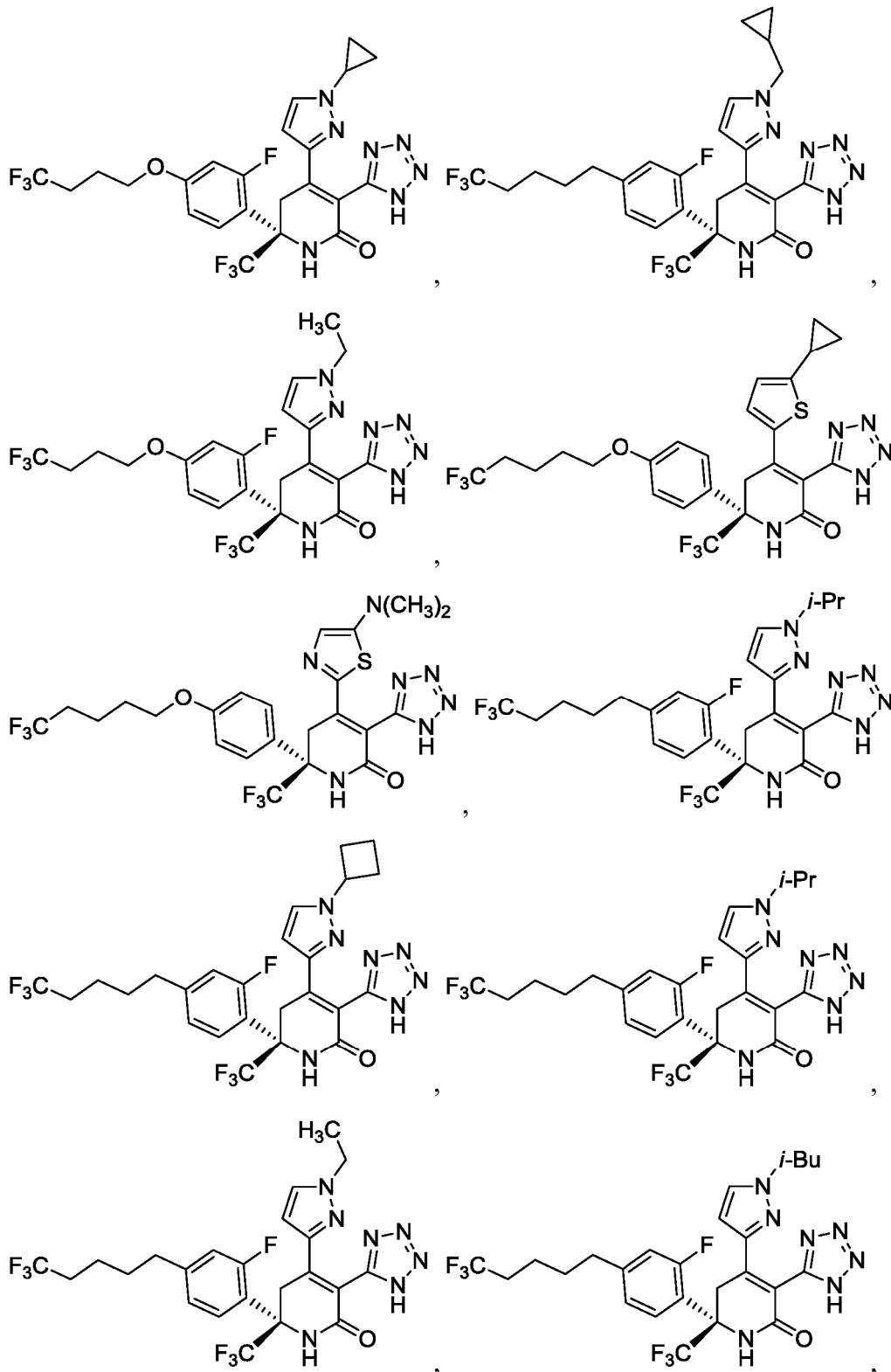


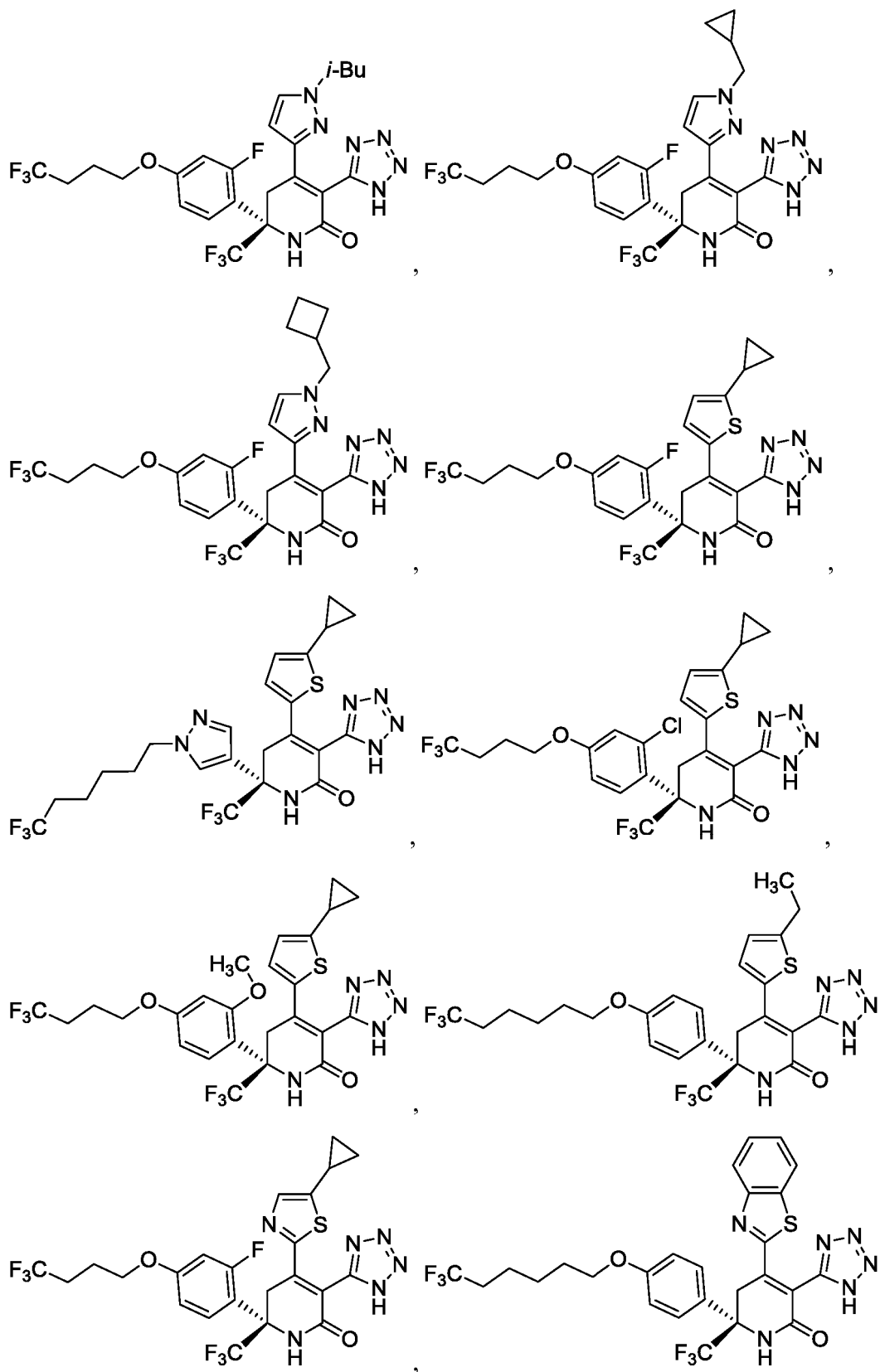


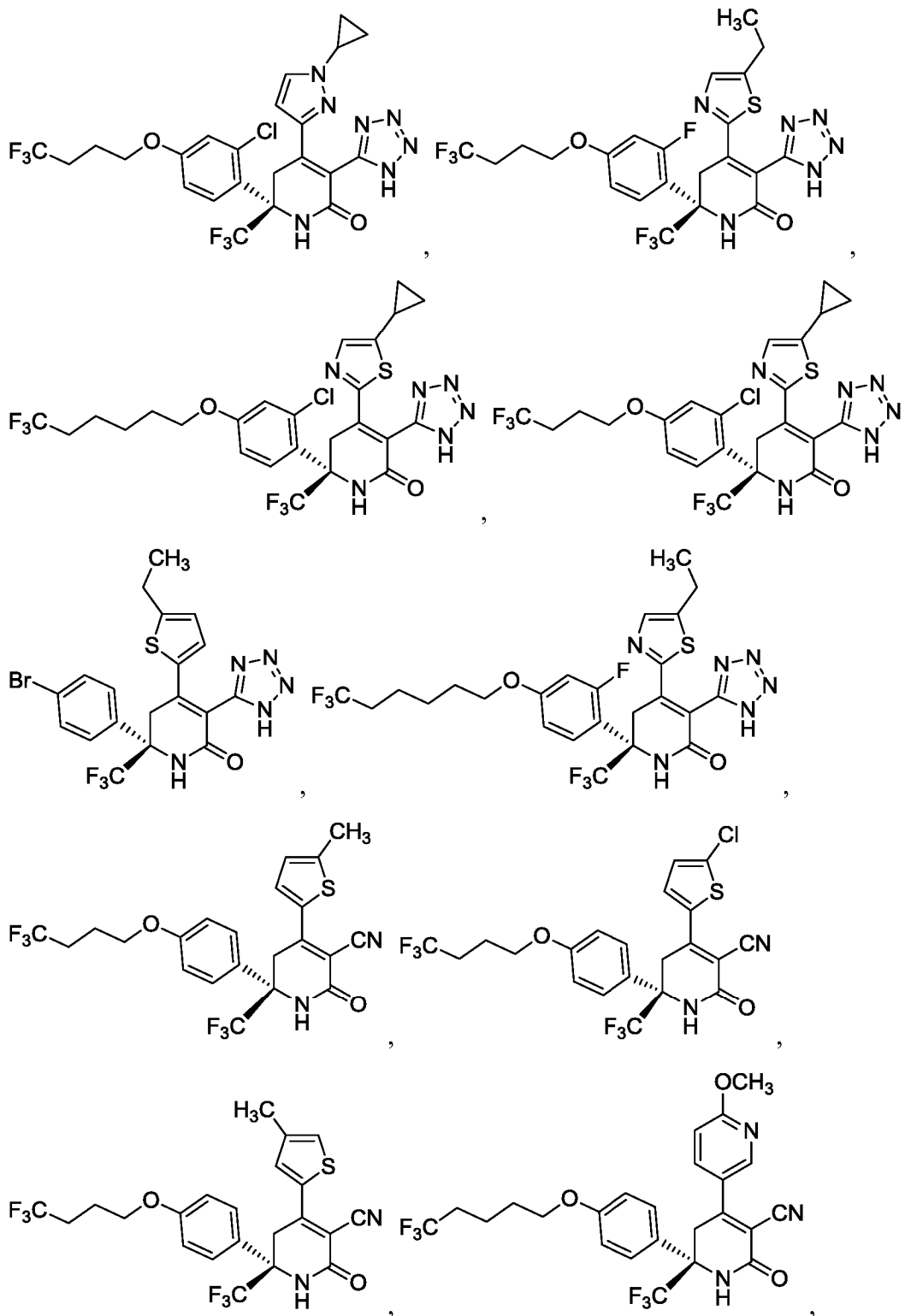


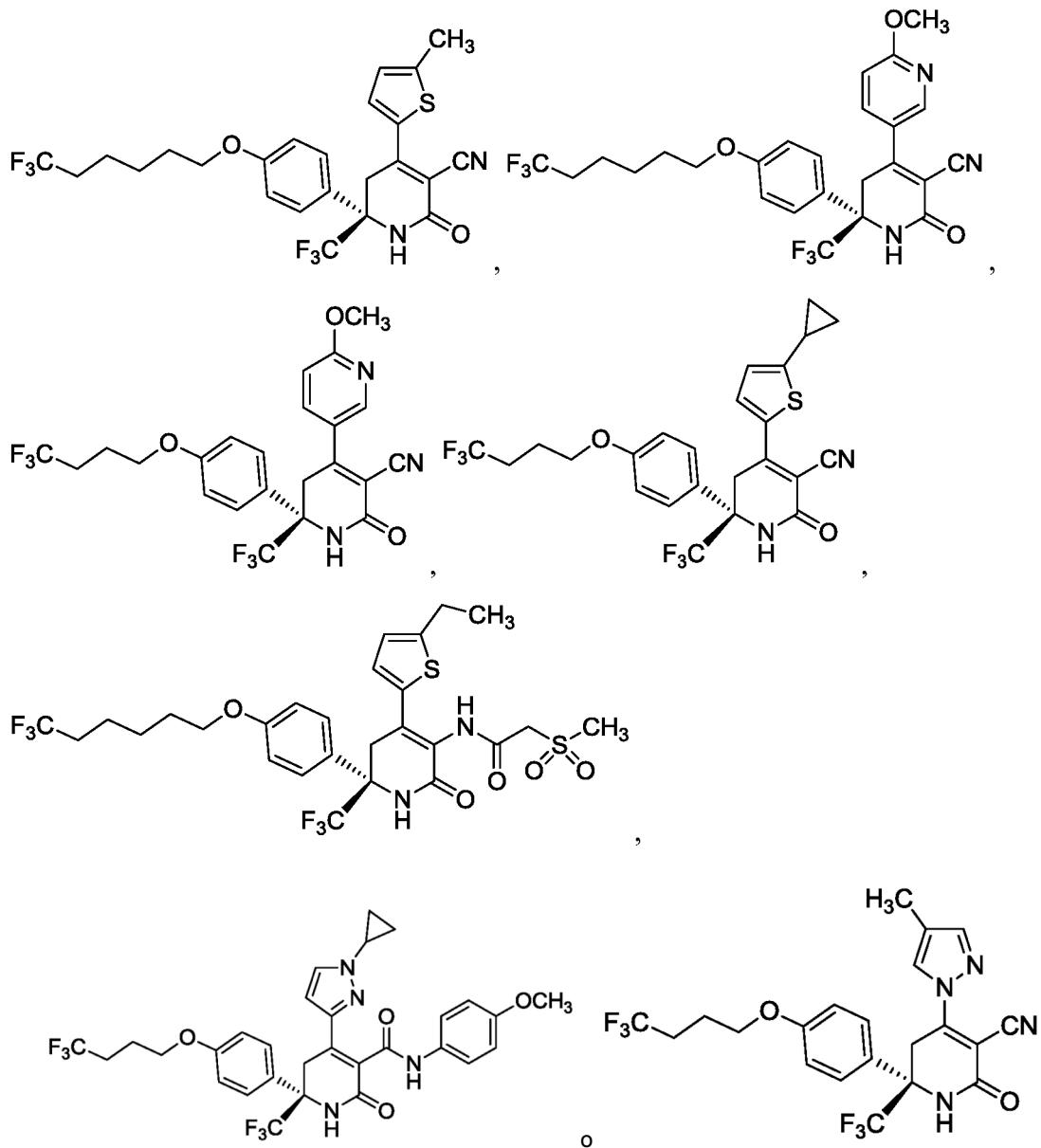






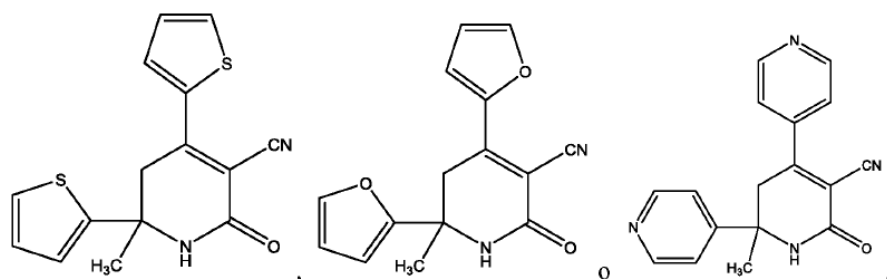






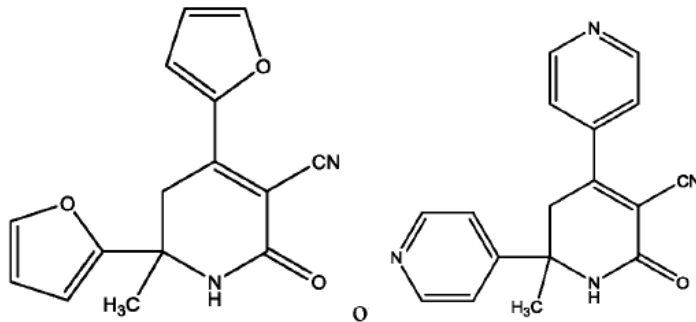
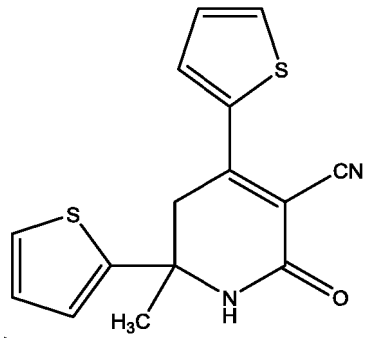
5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo, un solvato o un hidrato del mismo.

7. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o un compuesto seleccionado entre



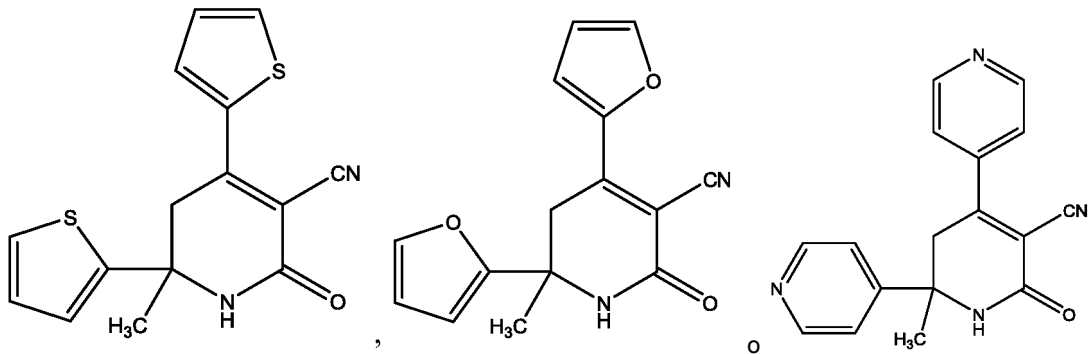
10 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 o un

compuesto seleccionado entre



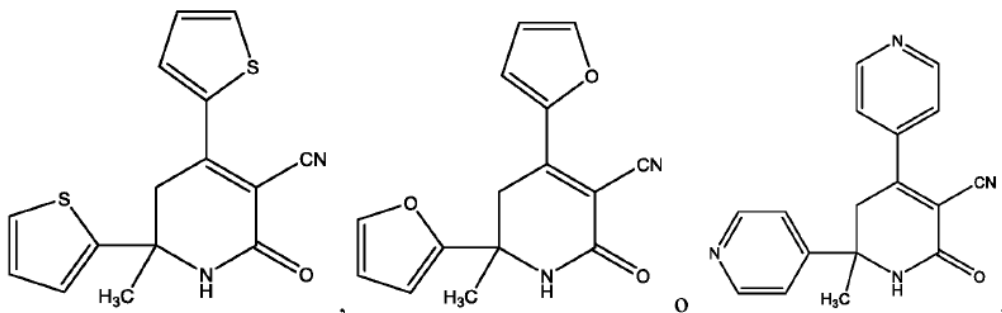
5 y que además comprende un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP4).

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o un compuesto seleccionado entre



10 para su uso en terapia.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o un compuesto seleccionado entre



15

- 5 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionados del grupo que consiste en diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hígado graso no alcohólico (NAFLD), incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (NASH), retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retardada de las heridas, aterosclerosis y sus secuelas, funcionamiento cardíaco anómalo, 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/o glaucoma.