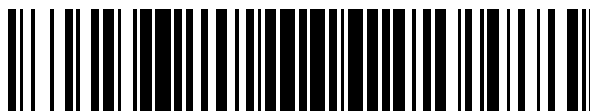


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 905**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 211/86</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/14</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/90</b>	(2006.01)	<b>C07F 9/40</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4418</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/10</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4427</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)	<b>A61P 3/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 407/14</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/04</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2012 E 16154555 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 3053912**

54 Título: **Aril dihidropiridinonas y piperidinonas como inhibidores de MGAT2**

30 Prioridad:

**02.12.2011 US 201161566039 P**  
**29.11.2012 US 201213688584**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.02.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TURDI, HUJI;**  
**HANGELAND, JON J.;**  
**LAWRENCE, R. MICHAEL;**  
**CHENG, DONG;**  
**AHMAD, SALEEM;**  
**MENG, WEL;**  
**BRIGANCE, ROBERT PAUL y**  
**DEVASTHALE, PRATIK**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 699 905 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

Aril dihidropiridinonas y piperidinonas como inhibidores de MGAT2

5 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona nuevos compuestos de aril dihidropiridinona y piperidinona y sus análogos, que son inhibidores de MGAT2, composiciones que los contienen y dichos compuestos y composiciones para su uso en terapéutica, por ejemplo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes, la obesidad, la dislipidemia y afecciones relacionadas.

**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 los Estados Unidos padecía sobrepeso y entre ellos el 33 % era obeso. En paralelo al número espectacular de personas que comenzaban a padecer sobrepeso y obesidad, en 2008, se calculó que el 12,3 % de la población de los Estados Unidos tenía altos niveles de glucosa en sangre [<http://www.who.int/diabetes/facts/en/>]. La epidemia de obesidad/diabetes no es exclusiva de los Estados Unidos. De acuerdo con la OMS (ficha técnica N.º 312, septiembre de 2012), 347 millones de personas en todo el mundo tienen diabetes. Tratar la obesidad y mejorar el control glucémico de forma eficaz y segura siguen siendo desafíos de gran importancia para la medicina moderna.

La monoacilglicerol aciltransferasa 2 (MGAT2) ha surgido como una diana atractiva para el tratamiento de la obesidad y la diabetes de tipo II [Yen, C.L. et al., *Nat. Med.*, 15(4): 442-446 (2009)]. MGAT2 se expresa de manera selectiva y en gran medida en el intestino delgado, donde ejerce una función fundamental en la vía del monoacilglicerol para la absorción de la grasa alimentaria. Cuando se ingiere grasa alimentaria, la lipasa pancreática digiere los triglicéridos en ácidos grasos libres y 2-monoacilglicerol, que son absorbidos por los enterocitos epiteliales del intestino. Una vez dentro de los enterocitos, los ácidos grasos libres y el 2-monoacilglicerol se usan como componentes básicos para volver a sintetizar los triglicéridos mediante dos etapas de acilación secuenciales: primero mediante la MGAT y después mediante reacciones enzimáticas de la DGAT. Después, los triglicéridos se incorporan en quilomicrones y se secretan a la linfa para utilizarse como suministro energético para el cuerpo. Los ratones con el gen MGAT2 inactivado presentan un fenotipo metabólico saludable y muestran resistencia a la obesidad inducida por una dieta rica en grasas, una mejora en la sensibilidad a la insulina y una menor acumulación de grasas en el tejido adiposo y hepático. Además, la eliminación 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 prometen tratar trastornos metabólicos, tales como la obesidad, la diabetes de tipo II y la dislipidemia.

El documento US2010/093771 desvela compuestos de pirimidina bicíclica que tienen actividad inhibidora de la MGAT. El documento WO 2010/095767 desvela derivados de pirimidin-4(3H)-ona que tienen actividad inhibidora de la MGAT2.

**Sumario de la invención**

La presente invención proporciona compuestos de aril dihidropiridinona y piperidinona, y sus análogos, que son útiles como inhibidores de MGAT2, incluyendo los estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para hacer los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

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

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados a MGAT2, tales como la diabetes, la obesidad, la dislipidemia y las afecciones relacionadas, tales como las complicaciones microvasculares y macrovasculares asociadas a la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico y sus afecciones relacionadas, los trastornos del metabolismo de la glucosa y de los lípidos y otras enfermedades.

Los compuestos de la invención pueden usarse en terapéutica.

Los compuestos de la invención pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados a 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 de otros agentes.

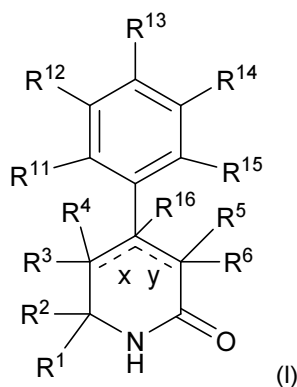
Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

5 **Descripción detallada de la invención**

I. COMPUESTOS DE LA INVENCÓN

En un primer aspecto, la presente invención proporciona, entre otros, un compuesto de Fórmula (I):

10



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

15

— — — indica un enlace simple o doble;

x e y pueden ser ambos un enlace simple; cuando x es un enlace doble, entonces y es un enlace simple y R<sup>4</sup> y R<sup>16</sup> están ausentes; cuando y es un enlace doble, entonces x es un enlace simple y R<sup>5</sup> y R<sup>16</sup> están ausentes;

20

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -CONH(alquilo C<sub>1-18</sub>), -CONH-haloalquilo C<sub>2-8</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-8</sub>Ph, -CONHCH<sub>2</sub>CO-alquilo C<sub>2-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(carbociclo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-2 R<sup>b</sup> y 0-2 R<sup>9</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR<sup>e</sup>, O y S; en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-1 R<sup>b</sup> y 0-2 R<sup>9</sup>) y una cadena hidrocarbonada C<sub>1-12</sub> sustituida con 0-3 R<sup>a</sup>; en el que la cadena hidrocarbonada puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada;

25

R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, F, Cl, alquilo C<sub>1-4</sub> y CN;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, F, Cl y alquilo C<sub>1-4</sub>;

cuando x es un enlace simple, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden combinarse con el átomo de carbono al que están unidos para formar un carbociclo de 3 a 6 miembros;

R<sup>6</sup> es CN;

30

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

X<sub>1</sub> es independientemente una cadena hidrocarbonada C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituida con alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-4</sub>;

cuando y es un enlace simple, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden combinarse con el átomo de carbono al que están unidos para formar un carbociclo de 3 a 6 miembros;

35

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-2 R<sup>i</sup>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, CN, NR<sup>i</sup>, OR<sup>i</sup>, SR<sup>i</sup>, NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>) y un heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR<sup>e</sup>, O y S;

40

como alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con los átomos de carbono a los 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<sup>e</sup>, O y S;

como alternativa, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, junto con los átomos de carbono a los 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<sup>e</sup>, O y S;

45

R<sup>16</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>a</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, OH, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(X)<sub>t</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>c</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>f</sup>;

R<sup>b</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, OH, alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, haloalcoxi C<sub>1-10</sub>, alquiltio C<sub>1-10</sub>, haloalquiltio C<sub>1-10</sub>, N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>4-20</sub>H, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O(alquilo C<sub>1-6</sub>), R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(X)<sub>t</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>c</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>f</sup>;

50

R<sup>c</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>, cicloalqueno C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>) y un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR<sup>e</sup>, O y S; en

el que el heterociclo está sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>;

R<sup>d</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, tetrazolilo, OBn y fenilo sustituido con 0-2 R<sup>h</sup>;

R<sup>e</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, bencilo opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-4</sub>, CO(alquilo C<sub>1-4</sub>) y COBn;

R<sup>f</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>g</sup>, RH y R<sup>i</sup>, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>j</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-4</sub> y fenilo;

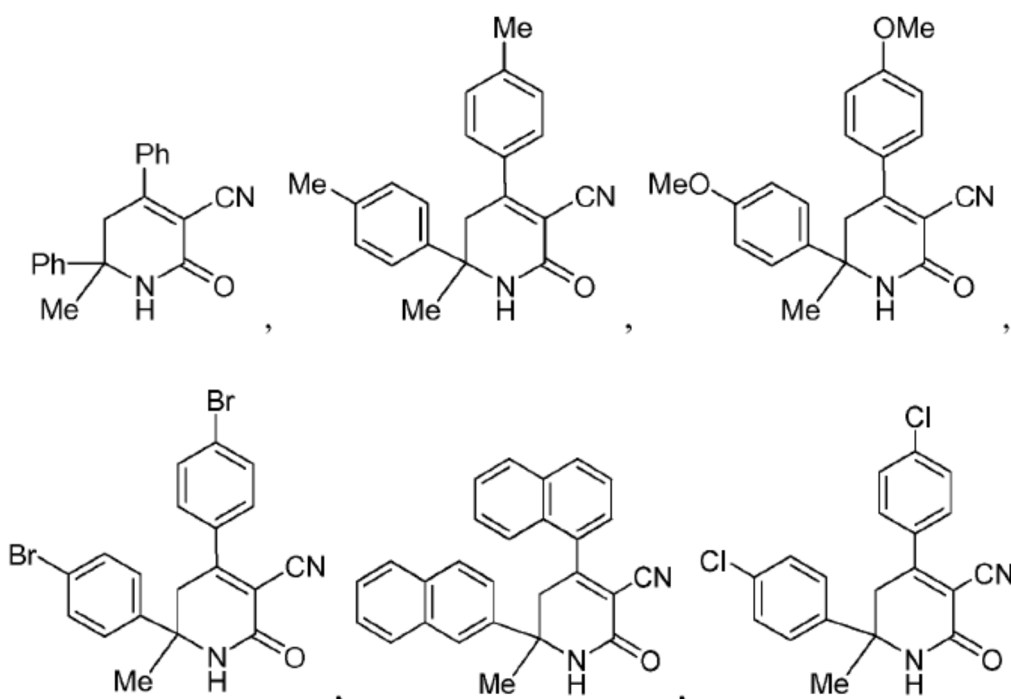
n, cada vez que aparece, es independientemente 0 o 1;

m, cada vez que aparece, es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

s, cada vez que aparece, es independientemente 1, 2 o 3; y

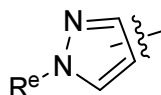
t, cada vez que aparece, es independientemente 0 o 1;

siempre que se excluyan los siguientes compuestos:



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

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -CONH-alquilo C<sub>4-18</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-8</sub>Ph, alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, alqueno C<sub>1-12</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, alquino C<sub>1-12</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(fenilo sustituido con 0-1 R<sup>b</sup> y 0-2 R<sup>g</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-1 R<sup>b</sup>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0-1 R<sup>b</sup> y 0-2 R<sup>g</sup>), en el que dicho heteroarilo se selecciona entre: piridilo, oxazolilo, tiazolilo y



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

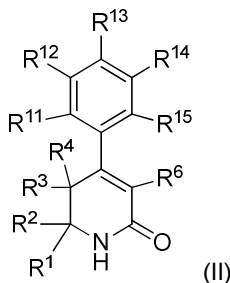
R<sup>11</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, alquilo C<sub>1-4</sub> y halo;

R<sup>12</sup> y R<sup>14</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-1 R<sup>i</sup>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, CN, NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, SR<sup>i</sup>, NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>) y un heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos

seleccionados entre N, NR<sup>e</sup>, O y S.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (II):

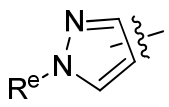


5

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores.

10 En un quinto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, en la que:

15 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -CONH-alquilo C<sub>4-18</sub>, -CONH-haloalquilo C<sub>2-8</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-8</sub>Ph, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(fenilo sustituido con 1 R<sup>b</sup> y 0-2 R<sup>g</sup>) y un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0-1 R<sup>b</sup> y 0-2 R<sup>g</sup>, en el que dicho heteroarilo se selecciona entre piridilo, oxazolilo, tiazolilo y



20

R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y F;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y F;

25 R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: NH<sub>2</sub>, -CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(X)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>c</sup>, -NHCO(CH<sub>2</sub>)SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCOCH<sub>2</sub>PO(OEt)<sub>2</sub>, -NHCOCO(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCOCH(OH)(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCOCH<sub>2</sub>CO(alquilo C<sub>1-4</sub>), -NHCONH(alquilo C<sub>1-4</sub>) y -OCONH(alquilo C<sub>1-4</sub>);

R<sup>11</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, alquilo C<sub>1-4</sub> y halo;

R<sup>12</sup> y R<sup>14</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

30 R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-1 alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, CN, N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), pirazolilo y morfolinilo;

como alternativa, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, junto con los átomos de carbono a los 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<sup>e</sup>, O y S;

35

R<sup>b</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, OH, alquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, haloalcoxi C<sub>1-10</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>6-20</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(cicloalqueno C<sub>4-6</sub>), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), 4-alcoxi C<sub>1-4</sub>-Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ph, morfolinilo, piridilo, 2-alcoxi C<sub>1-4</sub>-piridin-5-ilo, pirimidinilo, pirazinilo y -O-pirimidinilo;

40

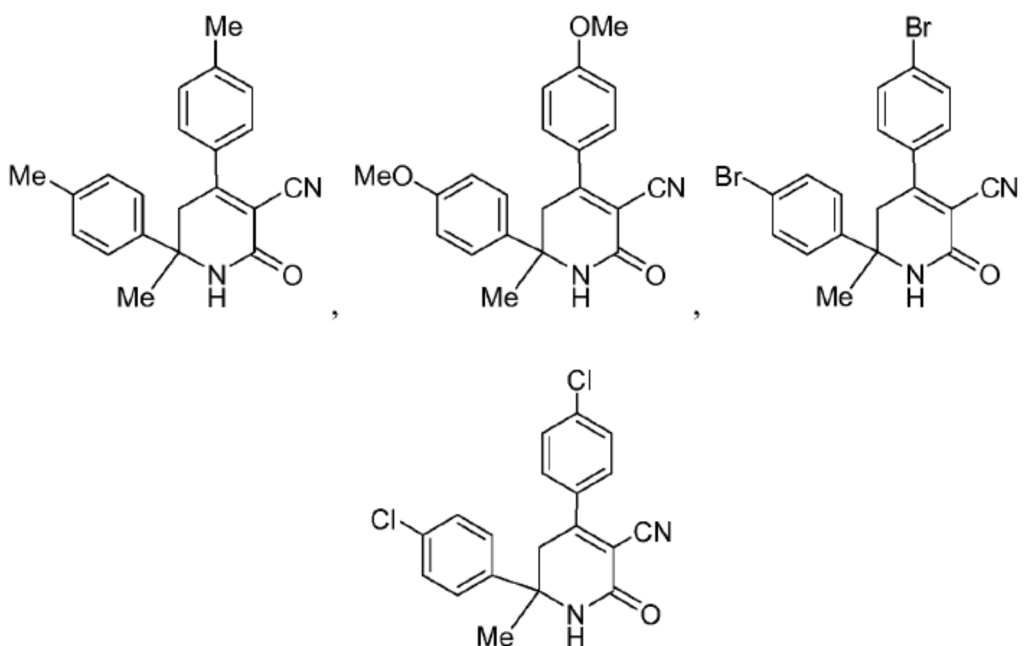
R<sup>g</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

m, cada vez que aparece, es independientemente 0, 1, 2 o 3; y

45

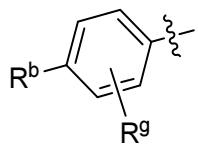
s, cada vez que aparece, es independientemente 1, 2 o 3;

siempre que se excluyan los compuestos siguientes:



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

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-6</sub>, -CONH-alquilo C<sub>4-18</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-8</sub>Ph y



R<sup>6</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: NH<sub>2</sub>, -CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHCOCH<sub>2</sub>PO(OEt)<sub>2</sub>, -NHCO(CH<sub>2</sub>)SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), R<sup>c</sup>, OR<sup>c</sup>, -CONHR<sup>c</sup> y -NHCOR<sup>c</sup>;

R<sup>12</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-1 alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, CN, N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), pirazolilo y morfolinilo;

como alternativa, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se combinan para formar un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 átomos de oxígeno;

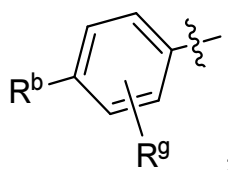
R<sup>14</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>b</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-10</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>6-20</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(cicloalqueno C<sub>4-6</sub>), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), fenoxi, benzoxi, morfolinilo, 2-alcoxi C<sub>1-4</sub>-piridin-5-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo y -O-pirimidinilo; y

R<sup>c</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>) y un heteroarilo seleccionado entre: oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo y pirazinilo; en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>.

En un séptimo aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, en la que:

R<sup>1</sup> es



R<sup>6</sup> es CN;

R<sup>b</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-8</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>6-20</sub>H, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalqueno C<sub>4-6</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), fenoxi, benzoxi, pirimidinilo, pirazinilo y -O-pirimidinilo; y

R<sup>g</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo y alquilo C<sub>1-4</sub>;

En un octavo aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, en la que:

R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CF<sub>3</sub> y Me;

R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y F;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y F;

R<sup>6</sup> es CN;

R<sup>11</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, Me, F y Cl;

R<sup>12</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, F, Cl, Me y OMe;

R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, F, Cl, Br, Me, OMe, OEt, CH<sub>2</sub>OMe, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, N(Me)<sub>2</sub> y ciclopropilo;

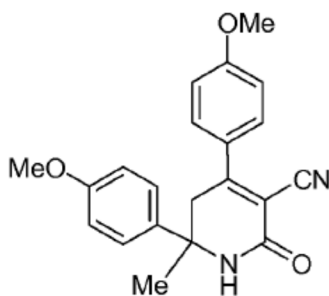
como alternativa, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se combinan para formar un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 12 átomos de oxígeno;

R<sup>14</sup> es H;

R<sup>b</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: n-pentilo, metoxi, n-butoxi, i-butoxi, i-pentoxi, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>6-20</sub>H, ciclopropilo, ciclopent-1-en-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(ciclopentilo), fenoxi, benzoxi, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo y -O-pirimidin-2-ilo; y

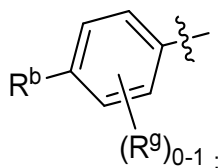
R<sup>g</sup> es F;

siempre que se excluya el compuesto siguiente:



En un noveno aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera del primer, segundo, tercer, cuarto, quinto y sexto aspectos anteriores, en la que:

R<sup>1</sup> es



R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>;

R<sup>6</sup> es CN;

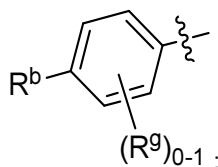
R<sup>b</sup> se selecciona independientemente entre: -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>6-20</sub>H, ciclopent-1-en-1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(ciclopentilo), fenoxi, benzoxi, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo y -O-pirimidin-2-ilo;

R<sup>c</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(fenilo

sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>) y un heteroarilo seleccionado entre: oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo y pirazinilo; en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>; y R<sup>d</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, OH, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, tetrazolilo y OBn.

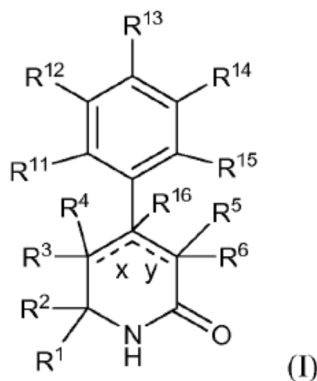
5 En otro aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera del primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, sexto y noveno aspectos anteriores, en la que:

10 R<sup>1</sup> es



15 R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>6</sup> es CN;  
 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son H;  
 R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>; y  
 R<sup>b</sup> se selecciona independientemente entre: -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>CF<sub>3</sub> y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

20 En un décimo aspecto, la presente invención proporciona, entre otros, un compuesto de fórmula (I):



25 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos, en la que

— — — indica un enlace simple o doble;

x e y pueden ser ambos un enlace simple; cuando x es un enlace doble, entonces y es un enlace simple y R<sup>4</sup> y R<sup>16</sup> están ausentes; cuando y es un enlace doble, entonces x es un enlace simple y R<sup>5</sup> y R<sup>16</sup> están ausentes;

30 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(carbociclo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-3 R<sup>b</sup>), o una cadena hidrocarbonada C<sub>1-12</sub> sustituida con 0-3 R<sup>a</sup>; en el que la cadena hidrocarbonada puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada;

R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

35 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y CN;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;

cuando x es un enlace simple, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden combinarse con el átomo de carbono al que están unidos para formar un carbociclo de 3 a 6 miembros;

R<sup>6</sup> es CN;

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

cuando y es un enlace simple, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden combinarse con el átomo de carbono al que están unidos para formar un carbociclo de 3 a 6 miembros;

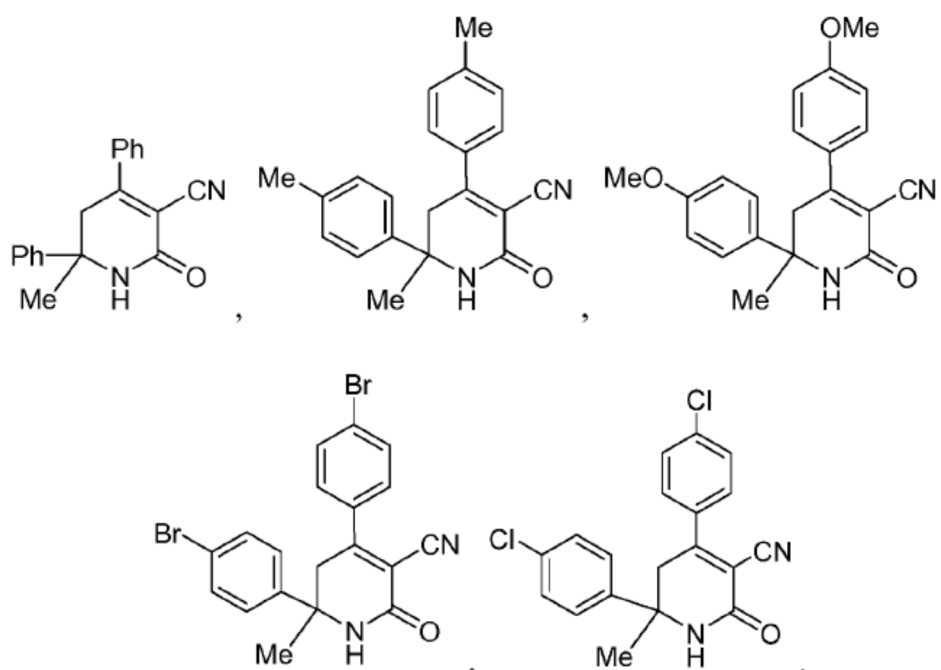
R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CN y un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR<sup>e</sup>, O y S;

45 R<sup>16</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

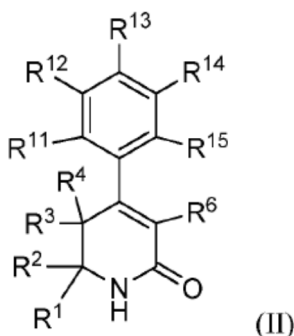
R<sup>a</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, OH, alcoxi C<sub>1-</sub>



- 6, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(X)<sub>t</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>c</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>f</sup>;  
 R<sup>b</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, OH, alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, haloalcoxi C<sub>1-10</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(X)<sub>t</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>c</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>f</sup>;  
 R<sup>c</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>, fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup> y un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR<sup>e</sup>, O y S; en el que el heterociclo está sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>;  
 R<sup>d</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, OH, CN, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>e</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, alquilo C<sub>1-8</sub>, bencilo, CO(alquilo C<sub>1-4</sub>) y COBn;  
 R<sup>f</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alquilo C<sub>1-4</sub>;  
 n, cada vez que aparece, es independientemente 0 o 1;  
 m, cada vez que aparece, es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; y  
 t, cada vez que aparece, es independientemente 0 o 1;  
 siempre que se excluyan los siguientes compuestos



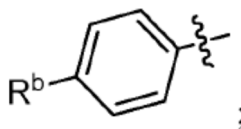
- En un undécimo aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance del décimo aspecto, en el que  
 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(fenilo sustituido con 0-3R<sup>b</sup>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>b</sup>).  
 En un duodécimo aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance del décimo o undécimo aspecto, en el que  
 R<sup>11</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H y halo;  
 R<sup>12</sup> y R<sup>14</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>; y  
 R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CN y morfolinilo.  
 En un decimotercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera del décimo, undécimo y duodécimo aspectos.

5 En un decimocuarto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o (II), o n estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera del décimo, undécimo, duodécimo y decimotercer aspectos, en el que

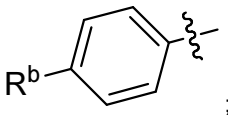
10 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(CG<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ph, y



15 R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>3</sup> es H;  
 R<sup>4</sup> es H;  
 R<sup>6</sup> es CN;  
 R<sup>11</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H y halo;  
 20 R<sup>12</sup> y R<sup>14</sup> se seleccionan independientemente; entre el grupo que consiste en: H, alquilo C<sub>1-4</sub>; alcoxi C<sub>1-4</sub>; haloalquilo C<sub>1-4</sub>; haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CN y morfolinilo;  
 R<sup>b</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, OH, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(alquilo C<sub>1-4</sub>), N (alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(ciloalquilo C<sub>3-6</sub>), 4-alcoxi C<sub>1-4</sub>-Ph, O(CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>Ph, piridina,  
 25 m, cada vez que aparece es, independientemente, 0, 1, 2 o 3.

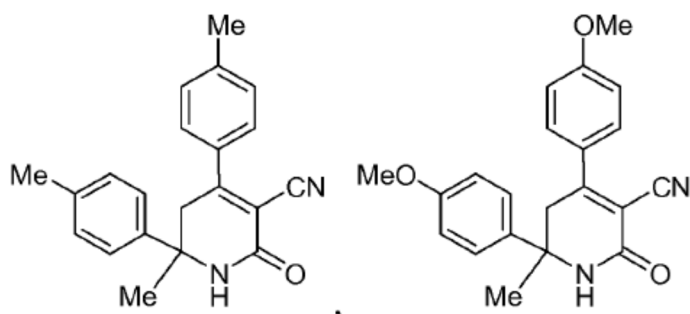
En un decimoquinto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera del décimo, undécimo, duodécimo, decimotercer y decimocuarto aspectos, en el que

30 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-6</sub>, y



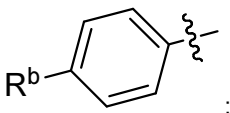
35 R<sup>6</sup> es CN;  
 R<sup>12</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>14</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: h, halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub> y CN;  
 40 R<sup>b</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O(alquilo C<sub>1-4</sub>), O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(ciloalquilo C<sub>3-6</sub>), fenoxi, benzoxi, 2-alcoxi-piridin-5-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo y O-pirimidin-2-ilo; y  
 m, cada vez que aparece es, independientemente, 0, 1, 2 o 3;  
 siempre que se excluyan los compuestos siguientes:

45



En un decimosexto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance del noveno, décimo, undécimo, duodécimo, decimotercero, decimocuarto y decimoquinto aspectos, en el que:

R<sup>1</sup> es

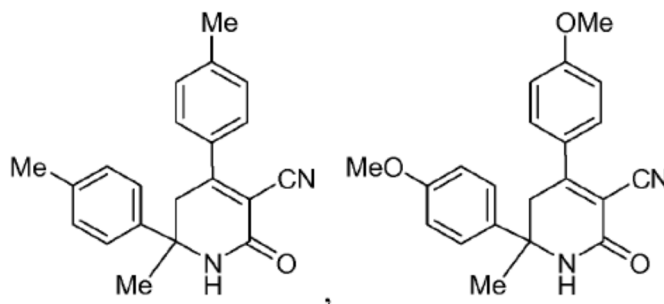


10

R<sup>6</sup> es CN;

R<sup>b</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), fenoxi, benzoxi, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo y -O-pirimidin-2-ilo; siempre que se excluyan los compuestos siguientes:

15



En un decimoséptimo aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance del noveno, décimo, undécimo, duodécimo, decimotercero, decimocuarto, decimoquinto y decimosexto aspectos, en el que, en el que:

20

R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CF<sub>3</sub> y Me;

R<sup>6</sup> es CN;

R<sup>11</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H y F;

25

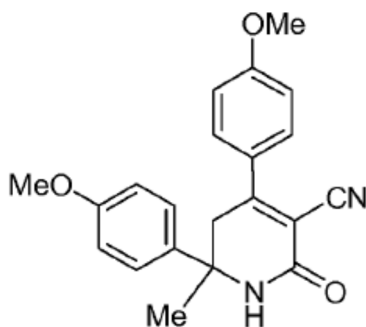
R<sup>12</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, Me y OMe;

R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, F, Cl, Me, OMe, OEt, CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub> y CN;

R<sup>14</sup> es H; y

30

R<sup>b</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: n-pentilo, metoxi, n-butoxi, i-butoxi, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(ciclopentilo), fenoxi, benzoxi, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo y -O-pirimidin-2-ilo; siempre que se excluyan los compuestos siguientes:



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

5

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

10 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado entre:

- (S)-2-oxo-4-(p-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo,
- (S)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo,
- 15 (S)-2-oxo-4-(p-tolil)-6-(trifluorometil)-6-(4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo, y
- (S)-2-oxo-4-(p-tolil)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En otra realización, R<sup>1</sup> es independientemente -CONH(alquilo C<sub>4-18</sub>), -CONH-haloalquilo C<sub>2-8</sub> o -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-8</sub>Ph.

En otra realización, R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(carbociclo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-2 R<sup>b</sup> y 0-2 R<sup>g</sup>) o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR<sup>e</sup>, O y S; en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-1 R<sup>b</sup> y 0-2 R<sup>g</sup>).

25

En otra realización, R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(carbociclo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-2 R<sup>b</sup> y 0-2 R<sup>g</sup>).

En otra realización, R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(fenilo sustituido con 0-2 R<sup>b</sup> y 0-2 R<sup>g</sup>).

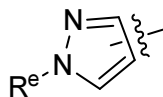
30 En otra realización, R<sup>1</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR<sup>e</sup>, O y S; en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-1 R<sup>b</sup> y 0-2 R<sup>g</sup>).

En otra realización, R<sup>1</sup> es una cadena hidrocarbonada C<sub>1-12</sub> sustituida con 0-3 R<sup>a</sup>; en el que dicha cadena hidrocarbonada puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada.

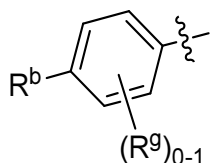
35

En otra realización, R<sup>1</sup> es independientemente: alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -CONH-alquilo C<sub>4-18</sub>, -CONH-haloalquilo C<sub>2-8</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-8</sub>Ph, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(fenilo sustituido con 1 R<sup>b</sup> y 0-2 R<sup>g</sup>), o un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0-1 R<sup>b</sup> y 0-2 R<sup>g</sup>, en el que dicho heteroarilo se selecciona entre: piridilo, oxazolilo, tiazolilo y

40

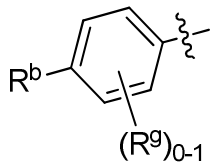


En otra realización, R<sup>1</sup> es independientemente: alquilo C<sub>1-6</sub>, -CONH-alquilo C<sub>4-18</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-8</sub>Ph o

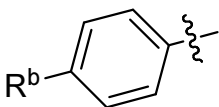


45

En otra realización, R<sup>1</sup> es



5 En otra realización, R<sup>1</sup> es independientemente



10 En otra realización, R<sup>2</sup> es independientemente alquilo C<sub>1-4</sub> o haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

En otra realización, R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

En otra realización, R<sup>2</sup> es haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

15 En otra realización, R<sup>2</sup> es independientemente CF<sub>3</sub> o Me.

En otra realización, R<sup>2</sup> es CF<sub>3</sub>.

En otra realización, R<sup>2</sup> es Me.

20

En otra realización, R<sup>3</sup> es independientemente H o F.

En otra realización, R<sup>3</sup> es H.

25 En otra realización, R<sup>3</sup> es F.

En otra realización, R<sup>4</sup> es independientemente H o F.

En otra realización, R<sup>4</sup> es H.

30

En otra realización, R<sup>4</sup> es F.

En otra realización, R<sup>5</sup> es independientemente H o F.

35 En otra realización, R<sup>5</sup> es H.

En otra realización, R<sup>5</sup> es F.

En otra realización, R<sup>11</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub> o halo.

40

En otra realización, R<sup>11</sup> es independientemente H, Me, F o Cl.

En otra realización, R<sup>11</sup> es H.

45 En otra realización, R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.

En otra realización, R<sup>11</sup> es Me.

En otra realización, R<sup>11</sup> es halo.

50

En otra realización, R<sup>11</sup> es independientemente F o Cl.

En otra realización, R<sup>12</sup> es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>.

55 En otra realización, R<sup>12</sup> es independientemente H, F, Cl, Me y OMe.

En otra realización, R<sup>12</sup> es H.

- En otra realización, R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.
- En otra realización, R<sup>12</sup> es Me.
- 5 En otra realización, R<sup>12</sup> es alcoxi C<sub>1-4</sub>.
- En otra realización, R<sup>12</sup> es OMe.
- En otra realización, R<sup>12</sup> es halo.
- 10 En otra realización, R<sup>12</sup> es independientemente F o Cl.
- En otra realización, R<sup>13</sup> es independientemente: H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-1 R<sup>i</sup>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-4</sub> haloalcoxi, cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, CN, NR<sup>f</sup>R<sup>i</sup>, SR<sup>j</sup>, NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>) o un heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR<sup>e</sup>, O y S.
- 15 En otra realización, R<sup>13</sup> es independientemente: H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-1 alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CN, cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), pirazolilo o morfolinilo.
- 20 En otra realización, R<sup>13</sup> es independientemente: H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-1 alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, CN o cicloalquilo C<sub>3-4</sub>.
- En otra realización, R<sup>13</sup> es independientemente: NR<sup>f</sup>R<sup>i</sup>, NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>) o un heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR<sup>e</sup>, O y S.
- 25 En otra realización, R<sup>14</sup> es independientemente H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> o alcoxi C<sub>1-4</sub>.
- En otra realización, R<sup>14</sup> es independientemente H, F, Cl, Me y OMe.
- 30 En otra realización, R<sup>14</sup> es H.
- En otra realización, R<sup>14</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.
- 35 En otra realización, R<sup>14</sup> es Me.
- En otra realización, R<sup>14</sup> es alcoxi C<sub>1-4</sub>.
- En otra realización, R<sup>14</sup> es OMe.
- 40 En otra realización, R<sup>14</sup> es halo.
- En otra realización, R<sup>14</sup> es independientemente F o Cl.
- 45 En otra realización, R<sup>15</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1-4</sub> o halo.
- En otra realización, R<sup>15</sup> es independientemente H, Me, F o Cl.
- En otra realización, R<sup>15</sup> es H.
- 50 En otra realización, R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.
- En otra realización, R<sup>15</sup> es Me.
- 55 En otra realización, R<sup>15</sup> es halo.
- En otra realización, R<sup>15</sup> es independientemente F o Cl.
- En otra realización, R<sup>16</sup> es H.
- 60 En otra realización, R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>.
- En otra realización, X es independientemente O, S o NH.
- 65 En otra realización, X es independientemente O o S.

En otra realización, X es O.

En otra realización, X es independientemente CONH o NHCO.

5 En otra realización, X es CONH.

En otra realización, X es NHCO.

10 En otra realización, R<sup>b</sup>, cada vez que aparece, es independientemente: alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, haloalcoxi C<sub>1-10</sub>, alquiltio C<sub>1-10</sub>, haloalquiltio C<sub>1-10</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>4-20</sub>H, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O(alquilo C<sub>1-6</sub>), R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(X)<sub>t</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>c</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>f</sup>.

15 En otra realización, R<sup>b</sup>, cada vez que aparece, es independientemente: halo, OH, alquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, haloalcoxi C<sub>1-10</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O(alquilo C<sub>1-6</sub>), N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>6-20</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(cicloalqueno C<sub>4-6</sub>), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), 4-alcoxi C<sub>1-4</sub>-Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>Ph, morfolinilo, piridilo, 2-alcoxi C<sub>1-4</sub>-piridin-5-ilo, pirimidinilo, pirazinilo o -O-pirimidinilo.

20 En otra realización, R<sup>b</sup>, cada vez que aparece, es independientemente: halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-10</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>6-20</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(cicloalqueno C<sub>4-6</sub>), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), fenoxi, benzoxi, morfolinilo, 2-alcoxi C<sub>1-4</sub>-piridin-5-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo o -O-pirimidinilo.

25 En otra realización, R<sup>b</sup>, cada vez que aparece, es independientemente: halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-8</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>6-20</sub>H, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalqueno C<sub>4-6</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), fenoxi, benzoxi, pirimidinilo, pirazinilo y -O-pirimidinilo.

En otra realización, R<sup>b</sup>, cada vez que aparece, es independientemente: -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>CF<sub>3</sub> y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

30 En otra realización, R<sup>c</sup>, cada vez que aparece, es independientemente: cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>, cicloalqueno C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>).

En otra realización, R<sup>c</sup>, cada vez que aparece, es independientemente: cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup> o cicloalqueno C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>.

35 En otra realización, R<sup>c</sup>, cada vez que aparece, es independientemente -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>).

En otra realización, R<sup>c</sup>, cada vez que aparece, es independientemente cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>.

40 En otra realización, R<sup>c</sup>, cada vez que aparece, es independientemente cicloalqueno C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>.

En otra realización, R<sup>c</sup>, cada vez que aparece, es independientemente un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR<sup>e</sup>, O y S; en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>.

45 En otra realización, R<sup>c</sup>, cada vez que aparece, es independientemente -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>) o un heteroarilo seleccionado entre: oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo y pirazinilo; en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>.

50 En otra realización, R<sup>c</sup>, cada vez que aparece, es independientemente un heteroarilo seleccionado entre: oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo y pirazinilo; en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Cl<sub>50</sub> de hMGAT2 ≤ 10 μM, usando el ensayo MGAT2 SPA.

55 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Cl<sub>50</sub> de hMGAT2 ≤ 5 μM, usando el ensayo SPA de MGAT2.

60 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Cl<sub>50</sub> de hMGAT2 ≤ 1 μM, usando el ensayo SPA de MGAT2.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Cl<sub>50</sub> de hMGAT2 ≤ 0,5 μM, usando el ensayo SPA de MGAT2.

65 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de Cl<sub>50</sub> de hMGAT2 ≤ 10 μM, usando el

ensayo de CLEM de MGAT2.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de  $CI_{50}$  de hMGAT2  $\leq 5 \mu\text{M}$ , usando el ensayo de CLEM de MGAT2.

5 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de  $CI_{50}$  de hMGAT2  $\leq 2,5 \mu\text{M}$ , usando el ensayo de CLEM de MGAT2.

10 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de  $CI_{50}$  de hMGAT2  $\leq 1 \mu\text{M}$ , usando el ensayo de CLEM de MGAT2.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de  $CI_{50}$  de hMGAT2  $\leq 0,5 \mu\text{M}$ , usando el ensayo de CLEM de MGAT2.

15 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de  $CI_{50}$  de hMGAT2  $\leq 0,1 \mu\text{M}$ , usando el ensayo de CLEM de MGAT2.

## II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

20 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 de los mismos.

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

30 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 de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para hacer un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un intermediario para hacer un compuesto 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 que además comprende un agente o 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 entre saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina y alogliptina).

45 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto 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 para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados a MGAT2.

50 Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados a la actividad de la MGAT2 que pueden prevenirse, modularse o tratarse usando compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, la diabetes, la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa, la diabetes gestacional, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA) que incluye la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la retinopatía, la neuropatía, la nefropatía, la cicatrización retardada, la aterosclerosis y sus secuelas, la actividad cardíaca anormal, la isquemia de miocardio, el ictus, el síndrome metabólico, la hipertensión, la obesidad, la dislipidemia, la hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, los niveles reducidos de lipoproteínas de baja densidad (HDL), los niveles elevados de lipoproteínas de alta densidad (LDL), la isquemia no cardíaca, los trastornos lipídicos y el glaucoma.

60 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto 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, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes, la hiperglucemia, la diabetes gestacional, la obesidad, la dislipidemia y la hipertensión.

65 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto 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, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes.



En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto 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, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la hiperglucemia.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto 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, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la obesidad.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto 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, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la dislipidemia.

15 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto 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, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la hipertensión.

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

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapéutica para el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados a MGAT2.

25 En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados a MGAT2.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un primer y un segundo agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados a MGAT2, en los que el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es, por ejemplo, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo, un miembro seleccionado entre saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina y alogliptina).

35 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 su uso simultáneo, por separado o secuencial en terapéutica.

40 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 su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados a MGAT2.

45 Si se desea, el compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con uno o más de otros tipos de agentes antidiabéticos y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que pueden administrarse por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral separada o mediante inyección. El otro tipo de agente antidiabético que puede emplearse opcionalmente en combinación con el inhibidor de MGAT2 de la presente invención puede ser 1, 2, 3 o más agentes antidiabéticos o agentes antihiperglucemiantes que pueden administrarse por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral separada o mediante inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

50 Los agentes antidiabéticos utilizados en combinación con el inhibidor de MGAT2 de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina, otros inhibidores de MGAT2 u otros agentes antidiabéticos. Estos agentes incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP4) (por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina y vildagliptina), biguanidas (por ejemplo, metformina y fenformina), sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, glimepirida y glipizida), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbose, miglitol), agonistas de PPAR $\gamma$  tales como las tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas duales de PPAR  $\alpha/\gamma$  (por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar y aleglitazar), activadores de 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 $\beta$ -HSD-1 (por ejemplo, MK-0736, BI35585, BMS-823778 y LY2523199), análogos de amilina tales como pramlintida y/o insulina.

65 El inhibidor de MGAT2 de la presente invención también puede emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes hipofágicos y/o para la pérdida de peso, tales como dietilpropión, fendimetrazina, fentermina, orlistat, sibutramina, lorcaserina, pramlintida, topiramato, antagonistas del receptor de MCHR1, oxintomodulina, naltrexona, péptido amilina, moduladores del receptor NPY Y5, moduladores del receptor NPY Y2, moduladores del receptor NPY Y4, cetilistat, moduladores del receptor 5HT2c y similares. Los compuestos de la presente invención también pueden

emplearse en combinación con un agonista del receptor de péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 R), tal como exenatida, liraglutida, amida GPR-1(1-36), amida GLP-1(7-36), GLP-1(7-37), que pueden administrarse mediante inyección, por vía intranasal o mediante dispositivos transdérmicos o bucales.

- 5 El inhibidor de MGAT2 de la presente invención también puede 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 las estatinas (inhibidores de la HMG CoA reductasa) o inhibidores de la absorción del colesterol, moduladores de PCSK9 y fármacos que aumentan las HDL, tales como los inhibidores de CETP.
- 10 La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención señalados en el presente documento. Se aprecia que todas y cada una de las realizaciones de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. Se aprecia además que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se pretende que cualquier elemento de una realización se combine con todos y cada uno de los otros elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.
- 15

### III. QUÍMICA

20 En toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o un nombre químicos dados abarcarán todos los estereoisómeros, los isómeros ópticos y los racematos de los mismos cuando existan dichos isómeros. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas se encuentran dentro del alcance de la invención. También pueden estar presentes muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares en los compuestos, y todos esos isómeros estables se incluyen en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* (o *E* y *Z*) de los

25 compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse mediante la resolución de formas racémicas o mediante la síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Todos los procesos utilizados para preparar compuestos de la presente invención y los intermedios fabricados en ellos se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan

30 productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccionada. En función de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen ya sea en forma libre (neutra) o salina. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales se encuentran dentro del alcance de la invención. Si se desea, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Un ácido o base libre puede convertirse en una sal; una sal puede convertirse en el

35 compuesto libre o en otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención puede separarse en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reordenan en consecuencia. Ha de apreciarse que todas las formas tautoméricas, en caso de que existan, se incluyen en la invención.

40

Como se usan en el presente documento, se pretende que los términos "alquilo" o "alquileo" incluyan los grupos hidrocarbonados saturados alifáticos tanto de cadena lineal como ramificada que tengan el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, se pretende que "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>" o "alquilo C<sub>1-12</sub>" (o alquileo) incluyan grupos

45 alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub> y C<sub>12</sub>; se pretende que "alquilo C<sub>4</sub> a C<sub>18</sub>" o "alquilo C<sub>4-18</sub>" (o alquileo) incluyan los grupos alquilo C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>, C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub>, C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>15</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>17</sub> y C<sub>18</sub>. De forma adicional, por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquilo C<sub>1-6</sub>" indican un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido, reemplazándose al menos un hidrógeno por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, 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 usan

50 "alquilo C<sub>0</sub>" o "alquileo C<sub>0</sub>", se pretende representar un enlace directo.

Se pretende que "alquenilo" o "alquenileno" incluyan las cadenas hidrocarbonadas de configuración ya sea lineal o ramificada que tengan el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente uno o dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable de la cadena. Por ejemplo, se pretende

55 que "alquenilo C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquenilo C<sub>2-6</sub>" (o alquenileno) incluyan los grupos alquenilo C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, 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.

Se pretende que "alquinilo" o "alquinileno" incluyan las cadenas hidrocarbonadas de configuración ya sea lineal o ramificada que tengan uno o más, preferentemente, de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable de la cadena. Por ejemplo, se pretende que "alquinilo C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquinilo C<sub>2-6</sub>" (o alquinileno) incluyan los grupos alquinilo C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. Cuando se usa la expresión "cadena hidrocarbonada", se pretende que ésta incluya "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", a menos que se especifique lo contrario.

60

65

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, se pretende que "alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alcoxi

C<sub>1-6</sub>" (o alquilo) incluyan los grupos alcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De forma similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representan un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

5 "Halo" o "halógeno" incluyen fluoro, cloro, bromo y yodo. Se pretende que "haloalquilo" incluya los grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tengan el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo", que se pretende  
10 que incluya los grupos hidrocarbonados alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tengan el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

15 "Haloalcoxi" o "haloalquilo" representan un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, se pretende que "haloalcoxi C<sub>1-6</sub>" incluya los grupos haloalcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi. De forma similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representan un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través  
20 de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Por ejemplo, se pretende que "cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>" o "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" incluyan los grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo se  
25 incluyen en la definición de "cicloalquilo". El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo ciclados. Se pretende que cicloalquenilo C<sub>4-6</sub> incluya los grupos cicloalquenilo C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Como se usan en el presente documento, se pretende que "carbociclo", "carbociclilo" o "resto carbocíclico" signifiquen cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o anillo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros; y cualquiera de ellos puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o ser aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen, pero no se limitan a, 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 ha mostrado  
35 anteriormente, los anillos unidos también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). A menos que se especifique lo contrario, son carbociclos preferidos el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Cuando se usa el término "carbociclo", este pretende incluir "arilo". Un anillo unido se produce cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos de carbono unen dos átomos de carbono no  
40 adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se aprecia que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está unido, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Como se usan en el presente documento, se pretende que "carbociclo bicíclico" o "grupo carbociclo bicíclico" signifiquen un sistema de anillos carbocíclicos estables de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y que consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado con 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 unirse 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  
50 estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Son ejemplos de grupos carbocíclicos bicíclicos, pero no se limitan a, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo y naftilo. Los restos arilo son bien conocidas y se describen, por ejemplo, en *Hawley's Condensed Chemical Dictionary* (15.<sup>ta</sup> ed.), R.J. Lewis, ed., J. Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2007. "Arilo C<sub>6-10</sub>" se refiere a fenilo y naftilo.  
55

Como se usa en el presente documento, el término "bencilo" se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado por un grupo fenilo.

60 Como se usa en la presente, se pretende que los términos "heterociclo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" signifiquen un 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, que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; e incluyendo cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente esté condensado a un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden oxidarse opcionalmente  
65 (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en el que p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir,

N o NR, en el que R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede unirse 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 sustituirse en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede cuaternizarse opcionalmente. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces estos heteroátomos no sean 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 que incluya el heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azetidino, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, 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, indolizino, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxfenilo, morfolino, 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, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-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 los compuestos de espiro y de anillos condensados que contengan, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolino, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolino, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen los compuestos de espiro y de anillos condensados que contengan, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usan en el presente documento, se pretende que las expresiones "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" signifiquen un sistema de anillos heterocíclicos estable de 9 o 10 miembros que contenga dos anillos condensados y que consista en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente 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 de heteroarilo de 5 miembros, un anillo de heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado con un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y que comprende un heterociclo de 5 miembros; un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede unirse 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 sustituirse en un átomo de carbono o 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 sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero no se limitan a, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-indazolilo, bencimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahydro-quinazolinilo.

Como se usan en la presente, se pretende que los términos "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifiquen hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos que incluyen al menos un heteroátomo miembro del anillo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo,

carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre pueden oxidarse opcionalmente (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en el que p es 0, 1 o 2).

5 Los ejemplos de heteroarilos de 5 a 6 miembros incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

10 Los anillos unidos también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo unido se produce cuando uno o más, preferentemente de 1 a 3, átomos (es decir, C, O, N o S) unen dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos unidos incluyen, pero no se limitan a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Se aprecia que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está unido, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

15 El término "contraión" se usa para representar una especie con carga negativa, tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato, o una especie con carga positiva, tal como sodio (Na<sup>+</sup>), potasio (K<sup>+</sup>), amonio (R<sub>n</sub>NH<sub>m</sub><sup>+</sup> donde n = 0-4 y m = 0-4) y similares.

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

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de aminas" significa cualquier grupo conocido en la técnica de la síntesis orgánica para la protección de grupos amina que es estable a un agente reductor de ésteres, una hidrazina disustituida, R<sub>4</sub>-M y R<sub>7</sub>-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazinas, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclación. Los grupos protectores de amina de este tipo que cumplen estos criterios incluyen los enumerados en Wuts, P. G. M. and Greene, T.W. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>a</sup> edición, Wiley (2007) y *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981). Los ejemplos de grupos protectores de aminas incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: (1) tipos de acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluensulfonilo; (2) tipos de carbamatos aromáticos, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilos sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); (3) tipos de carbamatos alifáticos, tales como *ter*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) tipos de alquil carbamatos cíclicos, tales como ciclohexiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) tipos de alquilo, tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano, tal como trimetilsilano; (7) tipos que contienen tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditiasuccinoilo; y (8) tipos de alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y tipos de alquilo sustituido, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y *t*-butilo; y tipos de trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

30 Como se refiere en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo que no es de hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Los dobles enlaces del anillo, como se usan en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

35 En los casos en los que existan átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos mediante el tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de la presente invención. Por tanto, se considera que los átomos de nitrógeno que se muestran y se reivindican incluyen tanto el nitrógeno que se muestra como su derivado de N-óxido (N→O).

40 Cuando cualquier variable aparezca más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada una de las otras apariciones. Por tanto, por ejemplo, si un grupo se muestra sustituido con 0-3 R, entonces, dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta 3 grupos R y, cada vez que aparece, R se selecciona independientemente entre la definición de R.

45 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente 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 dicho sustituyente está unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo de dicho sustituyente.

50 Las combinaciones de sustituyentes y/o variables se permiten solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

55 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico válido, son adecuados

para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica ni/u otros problemas o complicaciones, proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable.

5 Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto parental se modifica haciendo sales de ácido o de base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos orgánicos o minerales de grupos básicos, tales como las aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos, tales como los ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales atóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formadas, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos  
10 atóxicos. Por ejemplo, dichas sales atóxicas convencionales incluyen las que derivan de ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas básicas o ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o del ácido adecuados en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos; en  
20 general, se prefieren medios no acuosos, como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22ª edición, Allen, L. V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido (2012).

25 Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen 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 el deuterio y el tritio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. En general, los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los que se describen en el presente documento, usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar de un reactivo  
30 no marcado que de otro modo se emplearía.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será susceptible de aislamiento, por ejemplo, cuando una o más moléculas de disolvente se incorporan en  
35 la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente del solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o en una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca tanto los solvatos de fase de solución como los solvatos aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. En general, se conocen métodos de solvatación en la técnica.

40 Las abreviaturas que se usan en el presente documento se definen de la siguiente manera: "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, "h" para hora, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "ac." para acuoso, "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "EM" o "esp. de masa" para espectrometría de masa, "IEN" para espectroscopía de masa de ionización por electronebulización, "AR" para alta resolución, "EMAR" para espectrometría de masa de alta resolución, "CLEM" para cromatografía de líquidos/espectrometría de masa, "HPLC" para cromatografía de líquidos 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 de efecto Overhauser nuclear, "1H" para protón, "δ" para delta, "s" para singulete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuartete, "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 materia.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>ter</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Hex	hexanos
MeOH	metanol
EtOH	etanol

i-PrOH o IPA	isopropanol
AcOH o HOAc	ácido acético
Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de plata
AgOAc	acetato de plata
CDCl <sub>3</sub>	deutero-cloroformo
CHCl <sub>3</sub>	cloroformo
cADN	ADN complementario
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DMA	dimetilamina
DME	dimetiléter
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EDTA	ácido etilendiaminetetraacético
EtOAc	acetato de etilo
Et <sub>2</sub> O	dietiléter
AlCl <sub>3</sub>	cloruro de aluminio
Boc	<i>ter</i> -butiloxicarbonilo
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	diclorometano
CH <sub>3</sub> CN o ACN	acetonitrilo
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
HCl	ácido clorhídrico
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ácido sulfúrico
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de potasio
KCN	cianuro de potasio
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Pd/C	paladio sobre carbono
PhSO <sub>2</sub> Cl	cloruro de bencensulfonilo
<i>i</i> -PR <sup>2</sup> NEt	diisopropiletilamina
PS	poliestireno
SFC	Cromatografía de fluido supercrítico
SiO <sub>2</sub>	óxido de sílice
SnCl <sub>2</sub>	cloruro de estaño(II)
TBAT	trifenidifluorosilicato de tetrabutilamonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
KOAc	acetato de potasio
MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
NaCl	cloruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	sulfito de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato de sodio
NH <sub>3</sub>	amoníaco
NH <sub>4</sub> C	cloruro de amonio
NH <sub>4</sub> OH	hidróxido de amonio
GS	grupo saliente
Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub>	tris(dibencilidenacetona)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 maneras conocidas para un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos que se describen a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en la técnica de la química orgánica de síntesis, o mediante variaciones de los mismos apreciadas por los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o en una mezcla de disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y adecuadas para las transformaciones que se realicen. Un experto en la técnica de la síntesis orgánica comprenderá que el grupo funcional presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones que se proponen. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema particular del proceso en lugar de otro con el fin de obtener el compuesto deseado de la invención.

Los nuevos compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas que se describen en esta sección. Además, en la descripción de los métodos de síntesis que se describen a continuación,

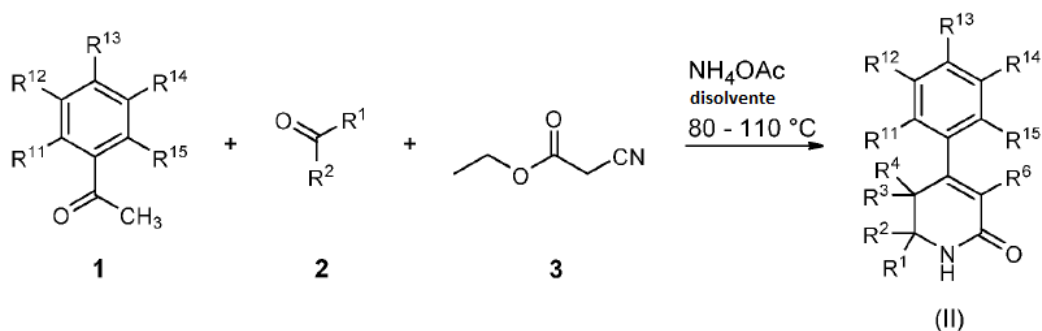
debe apreciarse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluso la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de tratamiento se eligen para ser las condiciones convencionales para esa reacción, que deben reconocerse fácilmente por un experto en la materia. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la materia y, entonces, deberán usarse métodos alternativos.

## SÍNTESIS

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse mediante los procesos de ejemplo que se describen en los siguientes esquemas y ejemplos de trabajo, así como mediante los procedimientos pertinentes de la bibliografía publicada que son usados por un experto en la materia. Los reactivos y procedimientos de ejemplo para estas reacciones aparecen a continuación en el presente documento y en los ejemplos de trabajo. La protección y la desprotección en los procesos a continuación pueden realizarse mediante procedimientos conocidos en general en la técnica (véase, por ejemplo, Wuts, P. G. M. and Greene, T.W. *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4ª edición, Wiley (2007)). Los métodos generales de síntesis orgánicas y transformaciones de grupos funcionales se encuentran en: Trost, B.M. and Fleming, I., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, Nueva York, NY (1991); Smith, M. B. and March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6ª edición, Wiley & Sons, Nueva York, NY (2007); Katritzky, A.R. y Taylor, R. J. K., eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II*, 2ª edición, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, NY (1999) y las referencias en ellos citadas.

Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (II), donde  $R^3 = R^4 = H$  y  $R^6 = CN$ , pueden hacerse de acuerdo con el Esquema 1. Las cetonas **1** y **2** y acetato de 2-cianoetilo (**3**) se calientan a entre 80 °C y 110 °C con acetato amónico en un disolvente tal como DMF o DMSO. Las cetonas **1** y **2** pueden ser diferentes o iguales.

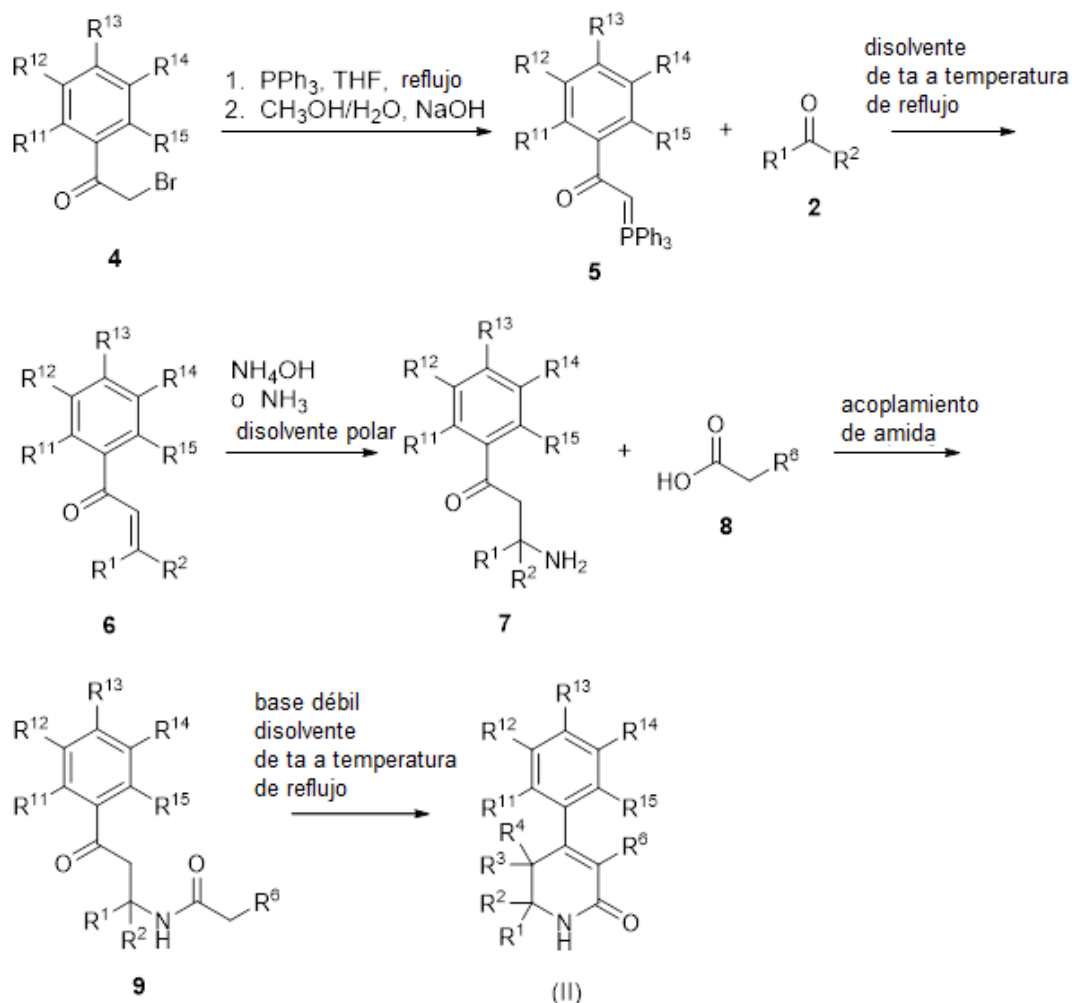
Esquema 1



Como alternativa, los compuestos de fórmula (II), en los que  $R^3 = R^4 = H$  y  $R^6 = CN$ , pueden hacerse de acuerdo con el Esquema 2. Se combina  $\alpha$ -bromocetona **4** con trifetilfosfina en un disolvente tal como THF,  $CH_2Cl_2$  o 1,4-dioxano, a temperaturas entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. El intermedio bromuro de trifetilfosfonio se trata con una base, tal como NaOH, en un disolvente, tal como metanol y agua para formar el iluro de fósforo **5**. El iluro de fósforo **5** se calienta a 80 °C con cetona **2** en un disolvente adecuado, tal como THF o DMSO, para proporcionar la  $\alpha,\beta$ -cetona insaturada **6**, que puede existir como una mezcla de isómeros E/Z. Puede emplearse irradiación de microondas para acortar el tiempo de reacción. La  $\alpha,\beta$ -cetona insaturada **6** se trata con  $NH_4OH$  acuoso concentrado en un disolvente, tal como DMSO, en un recipiente cerrado herméticamente para proporcionar la amina **7**. Como alternativa, el alqueno **6** puede tratarse con  $NH_3$  en un disolvente, tal como DMSO o DMSO, y metanol en un recipiente cerrado herméticamente para obtener la amina **7**. La amina **7** se acopla con el ácido carboxílico **8** usando diversas reacciones formadoras de enlaces amida. Por ejemplo, el ácido carboxílico **8** puede convertirse en el cloruro ácido correspondiente usando cloruro de oxalilo en un disolvente, tal como  $CH_2Cl_2$  y DMF catalítica. Como alternativa, cuando  $R^6$  es una amida o un heterociclo, el ácido carboxílico **8** puede activarse usando trifetilfosfina y tricloroacetnitrilo en un disolvente adecuado, tal como  $CH_2Cl_2$ . Los cloruros de ácido formados de este modo se combinan con la amina **7** en un disolvente adecuado, tal como  $CH_2Cl_2$  o  $CH_2Cl_2$  y DMF en presencia de una base, preferentemente, piridina. Cuando  $R^2$  es  $CF_3$ , la ciclación de la amida **9** en un compuesto de Fórmula (I) normalmente ocurre durante el proceso de tratamiento de la amida **9**; por ejemplo, cuando una solución de EtOAc de la amida **9** se lava con  $NaHCO_3$  acuoso saturado. Cuando la ciclación no ocurre en estas condiciones, la ciclación puede efectuarse mediante la agitación de la amida **9** en presencia de una base débil, tal como piperidina, en un disolvente adecuado, tal como EtOH, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

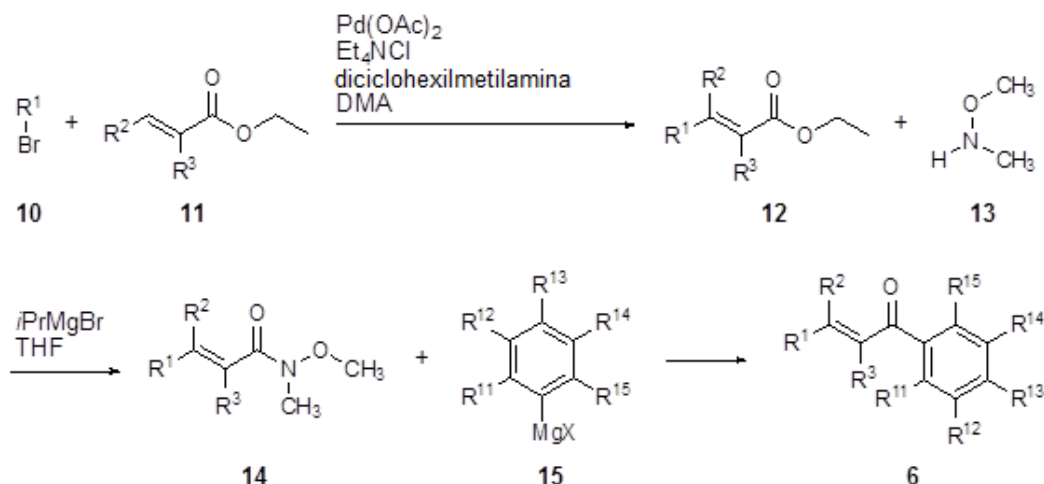


Esquema 2



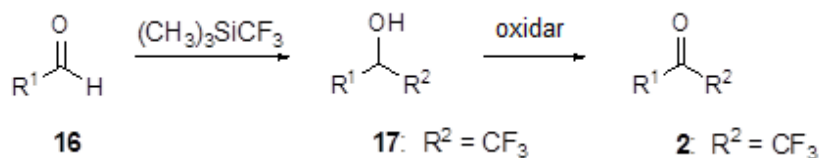
- 5 Una síntesis alternativa a la  $\alpha,\beta$ -cetona insaturada **6**, donde  $R^1$  es  $-(CH_2)_m$ - (fenilo sustituido con 0-2  $R^b$ ) y  $m = 0$ , se muestra en el Esquema 3. El bromuro de arilo **10** y el  $\alpha,\beta$ -éster insaturado **11** se acoplan usando acetato de paladio (II), cloruro de tetrabutilamonio y dicitohexilamina en DMA a 110 °C. El  $\alpha,\beta$ -éster insaturado **12** se combina con *O,N*-dimetilhidroxil-amina **13** en presencia de una base fuerte, tal como bromuro de *iso*-propilmagnesio en un disolvente aprótico, tal como THF. La  $\alpha,\beta$ -amida insaturada **14** se combina con haluro de arilmagnesio **15** para obtener la  $\alpha,\beta$ -cetona insaturada **6**. La identidad del haluro en el haluro de arilmagnesio depende de la disponibilidad del haluro de arilo que utilizado para hacer el reactivo de Grignard; normalmente el haluro es cloruro o bromuro.

Esquema 3



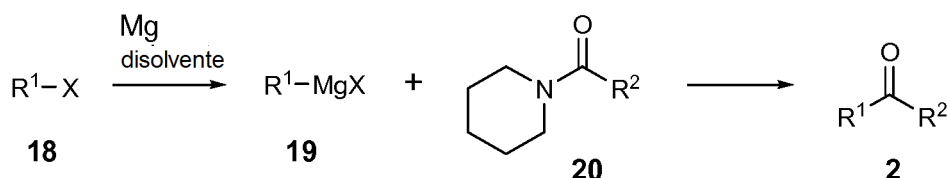
- 5 Las  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorocetonas no comerciales **2**, donde  $\text{R}^2 = \text{CF}_3$ , se pueden hacer a partir del aldehído **16** correspondiente como se muestra en el Esquema 4. El aldehído **16** se hace reaccionar con trimetil-(trifluorometil)silano en presencia de una fuente de fluoruro, por ejemplo, fluoruro de cesio, usando un disolvente adecuado, tal como dimetoxietano, a temperatura ambiente. También pueden emplearse otras fuentes de fluoruro, tales como fluoruro ácido de potasio o difluorotrifeniilsilicato de tetrabutilamonio, y otros disolventes, tales como THF o acetonitrilo y metanol. El alcohol trifluorometílico **17** se oxida usando, por ejemplo, periodinano de Dess-Martin, en un disolvente adecuado, tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Esquema 4



- 15 Las cetonas de Fórmula **2** pueden hacerse de acuerdo con el Esquema 5. Por ejemplo, el haluro de arilo **18**, donde X = bromo y el grupo arilo es un resto químico adecuado para formar un reactivo de Grignard, se combina con metal de magnesio en presencia de un iniciador, tal como yodo, en un disolvente adecuado, tal como THF. Pueden emplearse otros haluros de alquilo que tengan un resto químico adecuado para formar reactivos de Grignard, otros haluros, tales como cloro o yodo, otros disolventes, tales como éter dietílico o 1,4-dioxano, y otros iniciadores, tales como 1,2-dibromoetano, según se determine por un experto en la materia. El reactivo de Grignard **19** se combina con la amida **20** en un disolvente adecuado, tal como THF, para obtener la cetona **2**. Pueden emplearse otros disolventes, tales como 1,4-dioxano o éter dietílico, según se determine por un experto en la materia.

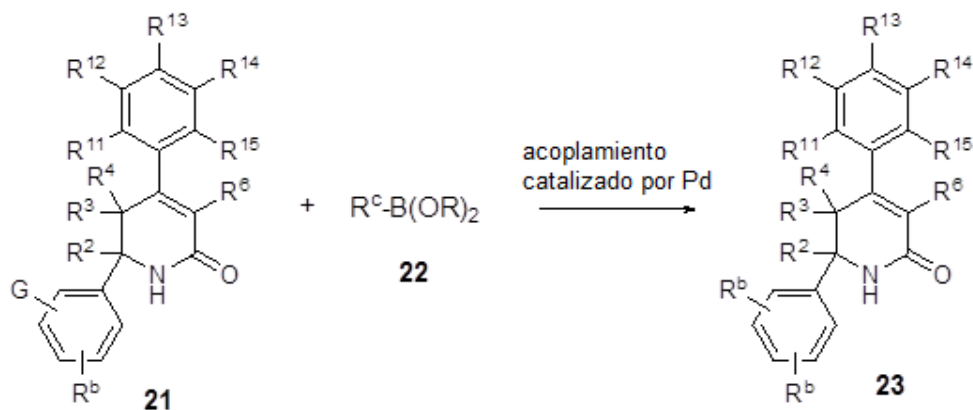
Esquema 5



- 30 Los compuestos de Fórmula **23** que tienen  $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ ,  $\text{R}^1 = -(\text{CH}_2)_m-$  (fenilo sustituido con 0-2  $\text{R}^b$ ), donde  $m = 0$  y al menos un  $\text{R}^b = -(\text{CH}_2)_n-(\text{X})_t-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^c$  donde  $n = m = t = 0$ , o  $n = m = 0$  y  $t = 1$  cuando  $\text{X} = \text{O}$  o  $\text{NH}$ , y  $\text{R}^c$  es un resto químico adecuado para participar en las reacciones de acoplamiento cruzado de paladio, pueden obtenerse de acuerdo con Esquema 6. El compuesto **21** se calienta con ácido borónico **22**, donde  $\text{R} = \text{H}$ , en presencia de un catalizador de paladio y una base usando un disolvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, tolueno, DMF con o sin agua.
- 35 El ácido borónico **22** puede sustituirse por análogos del ácido borónico alternativos, tales como ésteres de boronato, trifluoroboratos y otros conocidos por los expertos en la materia. Los catalizadores de paladio empleados

- habitualmente incluyen, pero no se limitan a, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y PdCl<sub>2</sub>(dppf). Puede emplearse otro catalizador de paladio conocido por los expertos en la materia. Las bases empleadas habitualmente incluyen, pero no se restringen a, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. También pueden emplearse otras bases conocidas por los expertos en la materia. Cuando n = m = 0 y t = 1 cuando X = O o NH, pueden obtenerse biariléteres o biarilaminas, tales como **23** a partir de **21** cuando G = OH. Como alternativa, también pueden obtenerse aminas y éteres de biarilo a partir de **21**, cuando G = ácido borónico o un equivalente, a través del acoplamiento catalizado por metal con fenoles o aminas adecuados.

Esquema 6



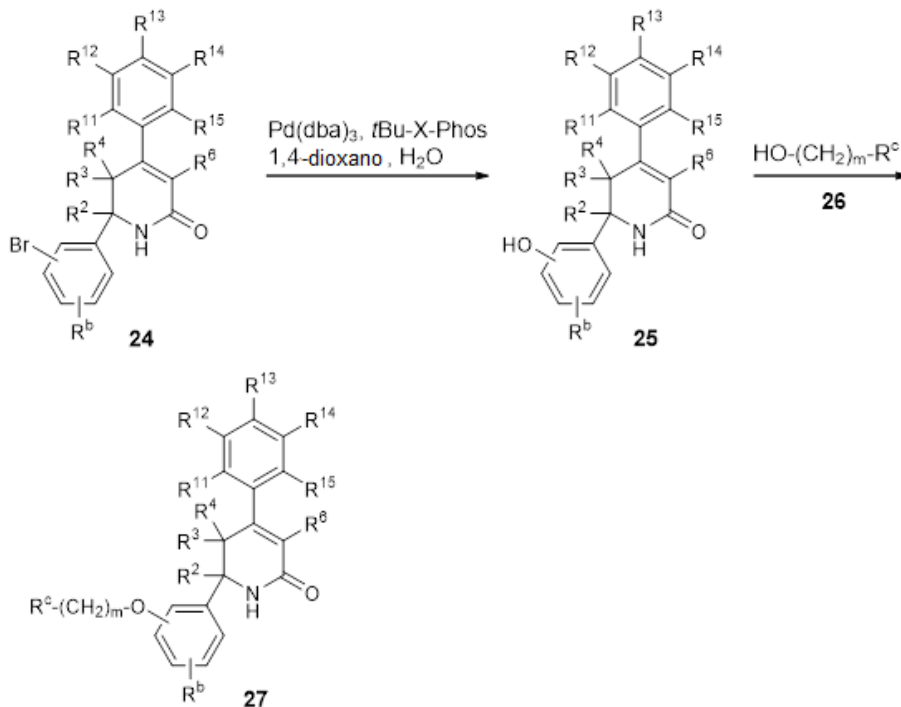
G = Cl, Br, I, OMs, OTs, OTf, OH, NH<sub>2</sub>

10

Los compuestos de Fórmula **27** que tienen R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, R<sup>1</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(fenilo sustituido con 0-2 R<sub>b</sub>) donde m = 0, y al menos un R<sup>b</sup> = -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(X)<sub>t</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>c</sup> donde n = 0, t = 1, m = 1-4 y X = O, pueden hacerse de acuerdo con el Esquema 7. El bromuro **24** se trata con tris(dibencilidenacetona)paladio (0) en presencia de bis(1,1-dimetiletil)[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina (*t*-butil-Xphos) usando 1,4-dioxano y agua como disolvente y KOH como base. El fenol **25** y el alcohol **26** se agitaron en presencia de trifenilfosfina y DIAD en un disolvente adecuado, tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

15

Esquema 7

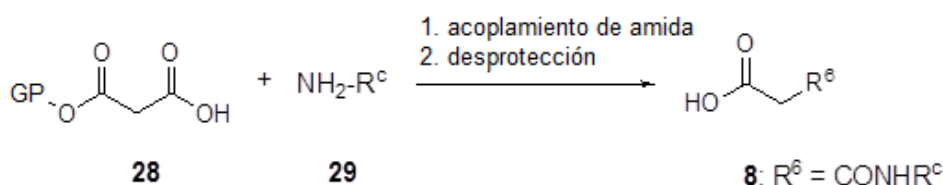


20

El ácido carboxílico **8**, donde R<sup>6</sup> = CONHR<sup>c</sup>, puede hacerse de acuerdo con el Esquema 8. El monoéster de ácido malónico **28**, donde el GP = grupo bencilo, y la amina **29** se acoplan en condiciones convencionales formadoras de

enlaces de amida. Por ejemplo, el tratamiento del ácido carboxílico **28** con cloruro de oxalilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y DMF proporciona el cloruro de ácido. Después, el cloruro de ácido se combina con la amina **29** en presencia de piridina en un disolvente adecuado, tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Puede emplearse otra reacción formadora de enlaces de amida conocida por los expertos en la materia. El grupo bencilo se retira usando una combinación de gas hidrógeno y paladio al 10 % sobre carbono en un disolvente adecuado, tal como metanol o metanol y EtOAc. Pueden emplearse otros restos GP y métodos para su retirada conocidos por los expertos en la materia.

Esquema 8

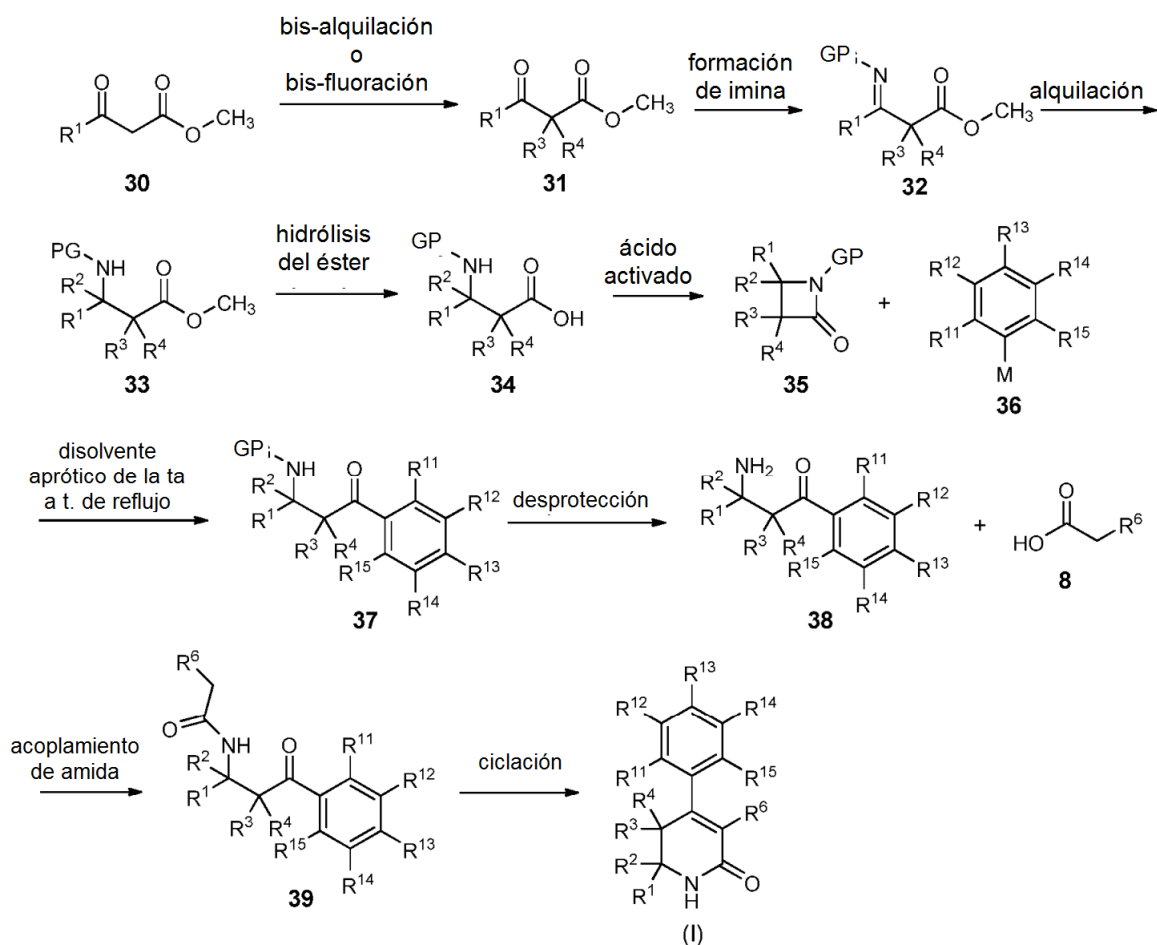


10

Los compuestos de Fórmula (I), donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar un carbociclo de 3-6 miembros, o R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = F, pueden hacerse de acuerdo con el Esquema 9. Por ejemplo, para sintetizar los compuestos de Fórmula (I) donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se combinan con el átomo de carbono al que están unidos para formar un anillo de 3 miembros (es decir, ciclopropilo), el β-cetoéster **30** se agita a temperatura ambiente con 1,2-dibromoetano en presencia de una base, por ejemplo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en un disolvente adecuado, tal como DMF, para proporcionar el β-cetoéster de ciclopropilo **31**. El β-cetoéster de ciclopropilo **31** se agita con una amina adecuada, tal como bencilamina, en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como TiCl<sub>4</sub>, en un disolvente, tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, inicialmente a 0 °C y después calentando a la temperatura ambiente. Pueden usarse otras aminas, ácidos de Lewis, disolventes y temperaturas, según se determine por los expertos en la materia. El uso de bencilamina proporciona la imina **32**, donde GP = bencilo. La imina **32** se alquila, por ejemplo, con trimetil(trifluorometil)silano en presencia de una fuente de fluoruro, tal como fluoruro ácido de potasio y TFA, usando acetonitrilo y DMF. Pueden emplearse otras fuentes de fluoruro, tales como difluorotrifenisilicato de tetrabutilamonio o fluoruro de cesio, otros ácidos, tales como HOAc o HCl, y otros disolventes, según se determine por los expertos en la materia. El uso de trimetil(trifluorometil)silano proporciona el aminoéster **33**, donde R<sup>2</sup> = CF<sub>3</sub>. La hidrólisis de éster del aminoéster **33** se realizó en presencia de yoduro de litio con piridina a reflujo para obtener el aminoácido **34**. Pueden emplearse otras condiciones de hidrólisis conocidas por los expertos en la materia. La ciclación del aminoácido **34** a la β-lactama **35** se efectuó mediante la activación del ácido carboxílico del aminoácido **34** con cloruro de oxalilo en un disolvente adecuado, tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, que contenía DMF catalítica. La ciclación se produjo de manera espontánea a temperatura ambiente para obtener la β-lactama **35**. Pueden emplearse otros métodos para activar el ácido carboxílico, según se determine por los expertos en la materia. La β-lactama **35** se arila con un reactivo organometálico. Los reactivos organometálicos pueden incluir, por ejemplo, reactivos de Grignard o reactivos de organolitio, formados a partir de un anillo de fenilo sustituido de manera adecuada, que contiene un átomo de haluro capaz de reaccionar con magnesio elemental para formar un reactivo de Grignard o con un reactivo de alquil litio para formar un reactivo de fenil litio mediante transmetalación. Las condiciones exactas necesarias para formar estas especies organometálicas de fenilo deben determinarse por los expertos en la materia. Se usa un disolvente aprótico adecuado, por ejemplo, THF. Pueden emplearse otros disolventes adecuados, según se determine por los expertos en la materia. La reacción se realiza entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, dependiendo de la identidad del reactivo organometálico empleado y el patrón de sustitución en la β-lactama **35**. La β-aminocetona **37** formada de este modo se desprotege con gas hidrógeno y paladio al 10 % sobre carbono en un disolvente adecuado, tal como metanol, que contiene ácido fórmico al 4,4 % para obtener la β-aminocetona **38**. Pueden emplearse otras condiciones para retirar el grupo bencilo, según se determine por los expertos en la materia. La β-aminocetona **38** se acila con ácido carboxílico **8** usando las condiciones descritas en el Esquema 2 para obtener la β-cetoamida **39**. La agitación de la β-cetoamida **39** con una base, tal como etóxido de sodio, en un disolvente adecuado, tal como etanol, a temperatura ambiente proporciona compuestos que tienen la Fórmula (I).

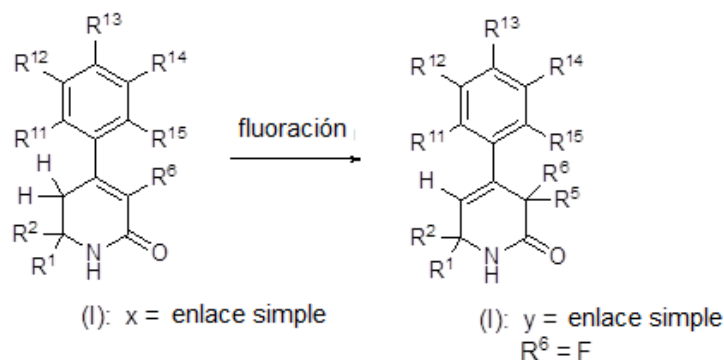
45

Esquema 9



- 5 Los compuestos de Fórmula (I), donde  $x$  es un enlace simple y  $R^5 = F$ , pueden hacerse de acuerdo con el Esquema 10. Esta síntesis se ilustra para un compuesto de Fórmula (I) en la que  $x$  es un enlace simple y  $R^6 = CN$ . Así, un compuesto de Fórmula (I), en la que  $x$  es un enlace simple y  $R^6 = CN$ , se calentó a 80 °C en presencia de un reactivo de fluoración, 1-fluoro-4-hidroxi-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano bis(tetrafluoroborato), en un disolvente adecuado, tal como DMF, en presencia de una base, como  $Na_2CO_3$  para proporcionar compuestos de Fórmula (I), en la que  $x$  es un enlace sencillo,  $R^5 = F$  y  $R^6 = CN$ . Otros reactivos de fluoración, se pueden emplear disolventes y bases según lo determine un experto en la técnica.

Esquema 10



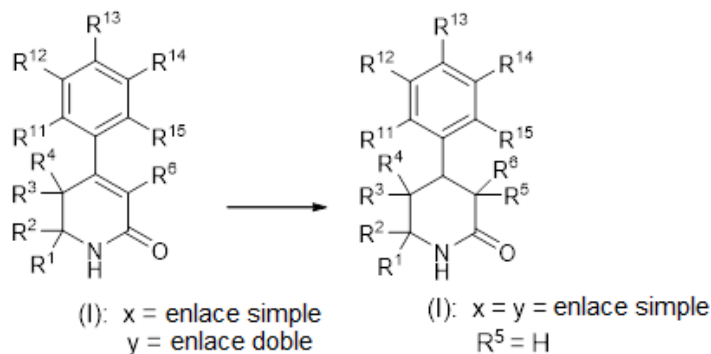
15

Los compuestos de Fórmula (I), donde  $x$  e  $y$  son ambos enlaces simples y  $R^5 = H$ , pueden hacerse de acuerdo con el Esquema 11. La reducción de los compuestos de Fórmula (I), donde  $x$  es igual a un enlace simple e  $y$  es igual a un enlace doble, se realiza usando un catalizador adecuado, tal como paladio sobre carbono, en una atmósfera de gas

hidrógeno a una presión adecuada, tal como 50 psi (344,74 MPa), para efectuar la reducción del enlace doble y a un enlace simple. Los disolventes adecuados incluyen, pero no se restringen a, metanol.

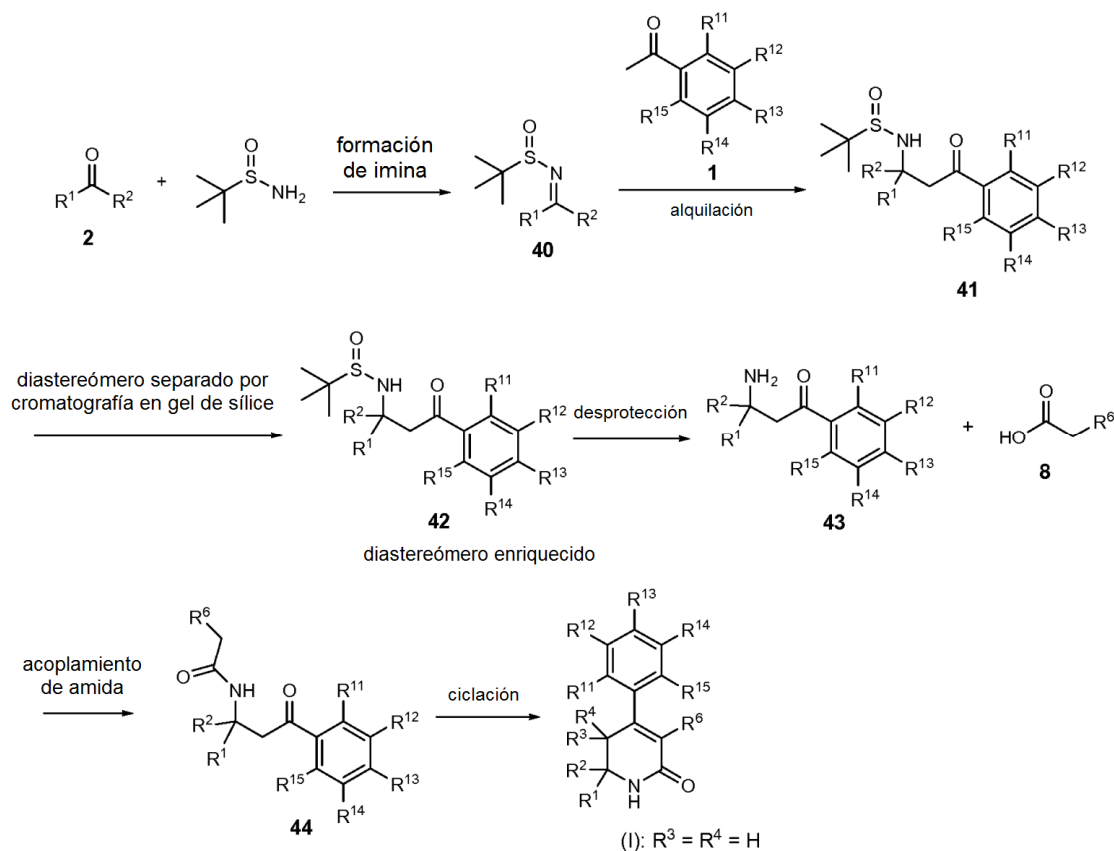
Esquema 11

5



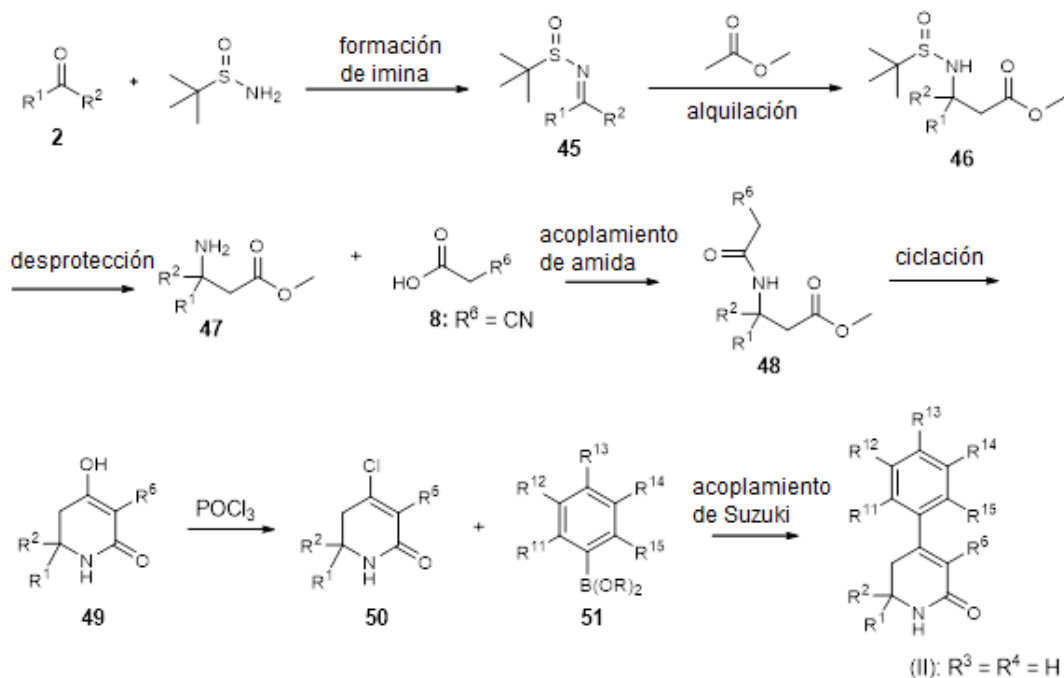
Los compuestos de Fórmula (II), un enantiómero simple, donde  $R^3 = R^4 = H$ , pueden hacerse de acuerdo con el Esquema 12. La cetona **2** se agitó con 2-metilpropan-2-sulfinamida en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como  $Ti(OEt)_4$ , en un disolvente, tal como THF, a temperatura de reflujo para proporcionar la imina **40**. Pueden usarse otros ácidos de Lewis, disolventes y temperaturas, según se determine por los expertos en la materia. La imina **40** se alquila con la cetona **1** 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 la temperatura ambiente para obtener la  $\beta$ -aminocetona **41** como una mezcla de dos diastereómeros, que se pueden separar mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el isómero deseado **42**. Pueden usarse otros enolatos de metal (tal como enolato de titanio), disolventes y temperaturas, según se determine por los expertos en la materia (T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 12-13, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7819-7832). Preferentemente, la *S*- o *R*-2-metilpropan-2-sulfinamida quiral puede usarse opcionalmente para generar cada uno de los enantiómeros ópticamente puros de la imina **40** que pueden permitir la inducción quiral, para preparar la cetona diastereoméricamente enriquecida **42**. En estos casos, la mezcla de producto se puede purificar adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice para obtener los productos deseados con un exceso diastereomérico del  $> 97\%$ . La  $\beta$ -aminocetona **42** formada de este modo se desprotege usando HCl en un disolvente adecuado, tal como MeOH, para obtener la  $\beta$ -aminocetona **43**. Pueden emplearse otras condiciones para retirar el grupo *t*-butilsulfinilo, según se determine por los expertos en la materia. La  $\beta$ -aminocetona **43** se acila con ácido carboxílico **8** usando las condiciones descritas en el Esquema 2 para proporcionar la  $\beta$ -cetoamida **44**. La agitación de la  $\beta$ -cetoamida **44** con una base, tal como etóxido de sodio, en un disolvente adecuado, tal como etanol, a temperatura ambiente proporciona compuestos que tienen la Fórmula (II).

Esquema 12



- Como alternativa, los compuestos de Fórmula (II), donde  $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ , pueden hacerse de acuerdo con el Esquema 13. La cetona **2** puede hacerse reaccionar con 2-metilpropan-2-sulfonamida en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ , en un disolvente, tal como THF, a una temperatura que varía de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo para proporcionar la imina **45**. Pueden usarse otros ácidos de Lewis, disolventes y temperaturas, según se determine por los expertos en la materia. La imina **45** se alquila con el enolato de un éster en un disolvente aprótico adecuado, tal como THF o éter inicialmente a  $-78^\circ\text{C}$  y después calentando a  $0^\circ\text{C}$  o temperatura ambiente para proporcionar la  $\beta$ -aminocetona **46** protegida como una mezcla de dos diastereómeros, que pueden separarse mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar cada compuesto quiral individual. La generación del enolato del éster se consigue mediante el tratamiento del éster, tal como acetato de metilo, con una base adecuada, tal como LHMDS, KHMDS, NaHMDS o LDA, en un disolvente aprótico, tal como THF o éter, a una temperatura que varía de  $-78^\circ\text{C}$  a la temperatura ambiente. Pueden usarse otros enolatos de metal (tal como enolato de titanio), disolventes y temperaturas, según se determine por los expertos en la materia (T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 12-13, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 7819-7832). Preferentemente, la *S*- o *R*-2-metilpropan-2-sulfonamida quiral puede usarse opcionalmente para generar cada uno de los enantiómeros ópticamente puros de imina **45** que pueden permitir la inducción quiral, para preparar el éster diastereoméricamente enriquecido **46**. En estos casos, la mezcla de producto puede purificarse adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice para obtener los productos deseados con un exceso diastereomérico del  $> 97\%$ . El grupo *t*-butilsulfinilo de **46** se retira mediante ácidos, tales como HCl y TFA, en un disolvente adecuado, tal como MeOH o dioxano, para generar el aminoéster **47**. Pueden emplearse otras condiciones para retirar el grupo *t*-butilsulfinilo, según se determine por los expertos en la materia. La  $\beta$ -aminocetona **47** se acila con ácido carboxílico **8** usando las condiciones descritas en el Esquema 2 para obtener la  $\beta$ -cetoamida **48**. La agitación de la  $\beta$ -cetoamida **48** con una base, tal como etóxido de sodio, en un disolvente adecuado, tal como etanol, a una temperatura de temperatura ambiente a  $80^\circ\text{C}$  proporciona el enol cíclico **49**. También pueden usarse otras condiciones para realizar la ciclación, según se determine por los expertos en la materia. El compuesto **49**, cuando se trata con una cantidad estequiométrica de un agente de cloración, tal como  $\text{POCl}_3$ , a temperatura elevada en un disolvente inerte, tal como tolueno, se convierte en el monoclورو **50**. Después, el cloruro **50** puede hacerse reaccionar con diversos reactivos borónicos mediante una reacción de acoplamiento cruzado tipo Suzuki para generar los compuestos de Fórmula (II). Las elecciones de reactivos borónicos, catalizadores, ligandos, bases, disolventes y temperaturas están bien documentados en la bibliografía y pueden seleccionarse apropiadamente por los expertos en la materia.

Esquema 13

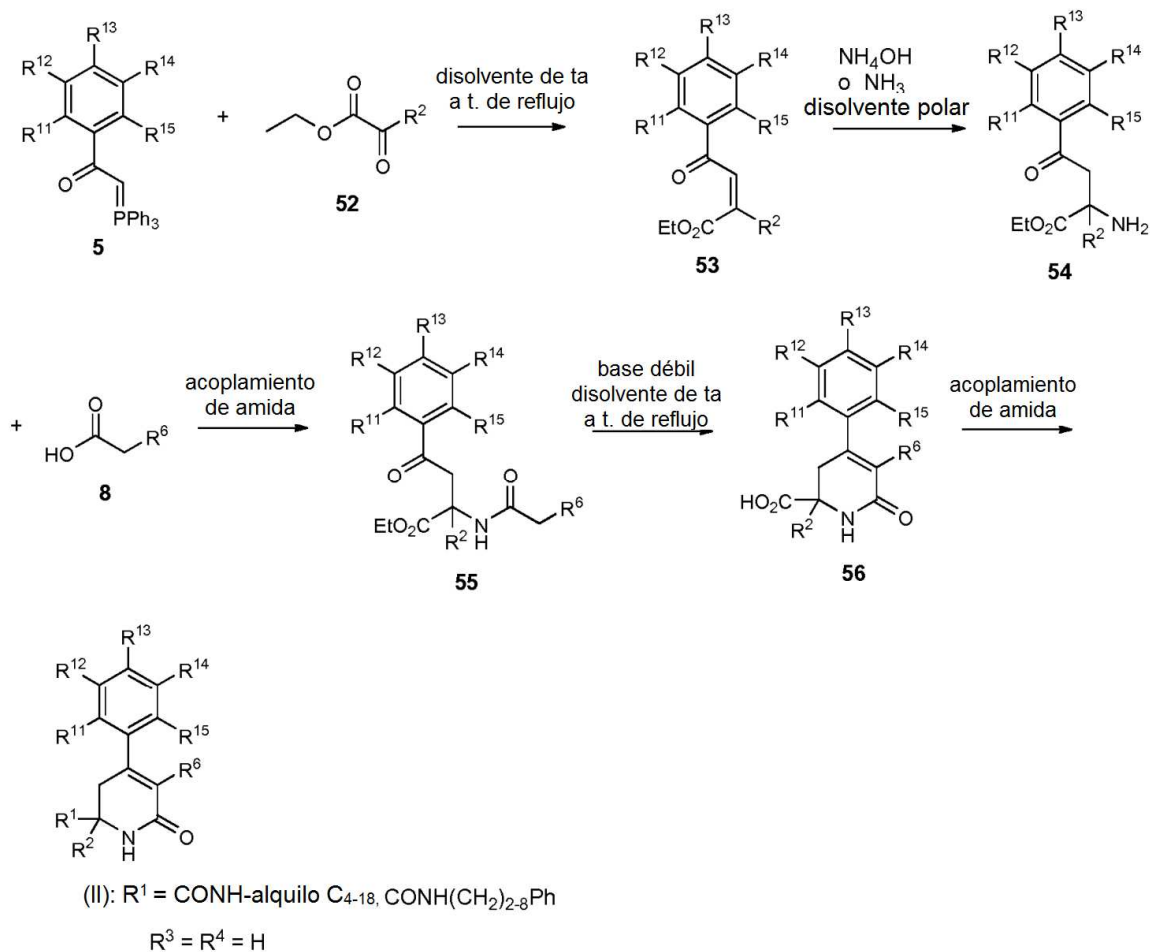


- 5 Los compuestos de Fórmula (II), donde  $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$  y  $\text{R}^1 = \text{CONH}$ -alquilo  $\text{C}_{4-18}$  o  $\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-8}\text{Ph}$  pueden obtenerse de acuerdo con el Esquema 14. El iluro de fósforo **5** se calienta, usando irradiación de microondas, a  $150\text{ }^\circ\text{C}$  con  $\alpha$ -cetoéster **52** en un disolvente adecuado, tal como THF o DMSO, para obtener la  $\alpha,\beta$ -cetona insaturada **53**. La  $\alpha,\beta$ -cetona insaturada **53** se trata con  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso concentrado en un disolvente, tal como DMSO, en un recipiente cerrado herméticamente para obtener la amina **54**. Como alternativa, el alqueno **53** puede tratarse con  $\text{NH}_3$  en un disolvente, tal como DMSO o metanol en un recipiente cerrado herméticamente para obtener la amina **54**. La amina **54** se acopla con el ácido carboxílico **8** usando diversas de reacciones formadoras de enlaces de amida. Por ejemplo, el ácido carboxílico **8** puede convertirse en el cloruro de ácido correspondiente usando cloruro de oxalilo en un disolvente, tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y DMF catalítica. Como alternativa, el ácido carboxílico **8** puede activarse con 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-en-1-amina en un disolvente adecuado, tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los cloruros de ácido formados de este modo se combinan con la amina **54** en un disolvente adecuado, tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y DMF en presencia de una base, preferentemente, piridina. Puede emplearse otra reacción formadora de enlaces de amida conocida por los expertos en la materia. Normalmente, la ciclación de la amida **55** y la posterior hidrólisis en el ácido carboxílico **56** se producen mediante la agitación de la amida **55** en presencia de una base débil, tal como piperidina, en un disolvente adecuado, tal como EtOH, a una temperatura entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, o una base, tal como hidróxido de litio, en un disolvente adecuado, tal como THF y agua, a temperatura ambiente. Como alternativa, cuando  $\text{R}^6$  es un nitrilo, la ciclación de la amida **55** normalmente se produce mediante agitación de la amida **55** en presencia de una base, tal como hidróxido de litio en un disolvente adecuado, tal como THF y agua a temperatura ambiente. Después, la hidrólisis se realiza en condiciones ácidas con un ácido fuerte, tal como HCl, en un disolvente adecuado, tal como ácido acético, a temperaturas entre la temperatura ambiente y  $50\text{ }^\circ\text{C}$ . El ácido carboxílico **56** y una amina se acoplan usando condiciones convencionales formadoras de enlaces de amida. Por ejemplo, el tratamiento de ácido carboxílico **56** y una amina con HOBt, EDC y DIEA, en presencia de piridina en un disolvente adecuado, tal como DCM, a temperatura ambiente proporciona compuestos que tienen la Fórmula (II). Puede emplearse otra reacción formadora de enlaces de amida conocida por los expertos en la materia.

30



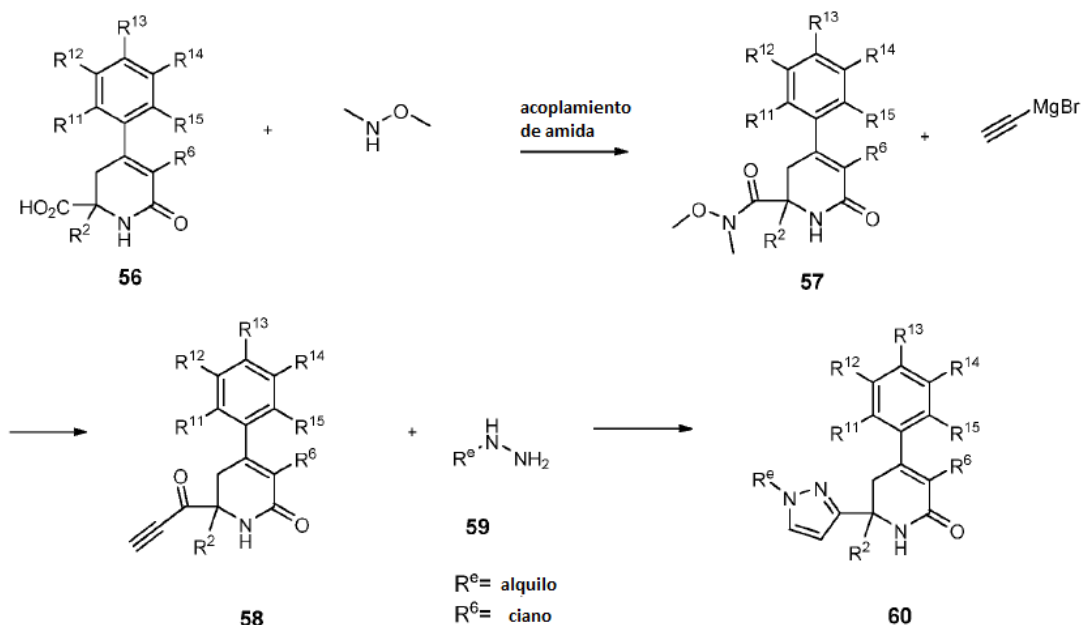
Esquema 14



- 5 Los compuestos de fórmula 60 que tienen  $R^e = \text{alquilo}$  y  $R^6 = \text{ciano}$  se pueden sintetizar acoplando el ácido 56 con N, O-dimetilhidroxilamina usando reacciones típicas de formación de enlaces amida. Por ejemplo, el ácido carboxílico 56 está acoplado a N, O-dimetilhidroxilamina que usa EDC en presencia de una base, preferiblemente N-metilfolina, en un disolvente adecuado, tal como como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , para proporcionar la amida 57 de Weinreb. Otras reacciones de formación de amidas conocidas por los expertos en la técnica también pueden ser empleado. La amida 57 de Weinreb
- 10 intermedia se hace reaccionar con bromuro de etinilmagnesio en un disolvente aprótico tal como como THF a  $0-35^\circ \text{C}$  para proporcionar el intermedio de acilacetilida 58. Los compuestos de fórmula 60 se obtienen cuando la acilacetilida intermedia 58 se hace reaccionar con hidracina 59 en presencia de una base tal como TEA en un disolvente adecuado tal como EtOH.

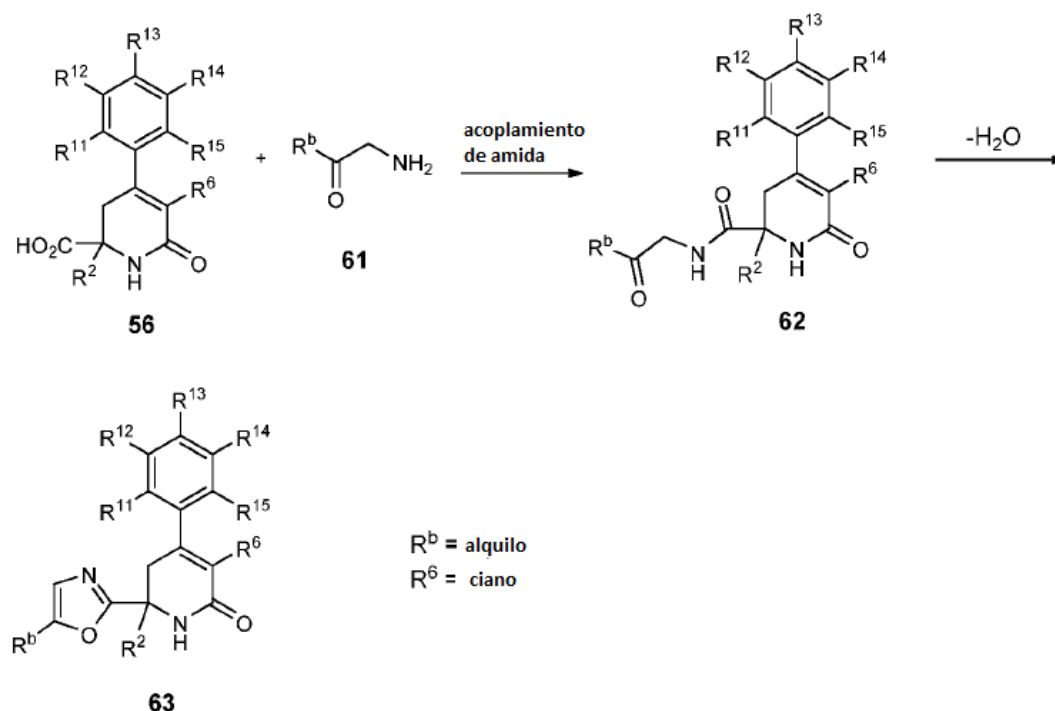
15

Esquema 15



- 5 Los compuestos de fórmula 63 que tienen  $\text{R}^b = \text{alquilo}$  y  $\text{R}^6 = \text{ciano}$  se pueden sintetizar por el primer ácido de acoplamiento 56 con  $\beta$ -cetoamina 61 usando reacciones típicas de formación de enlaces amida. Por ejemplo, el ácido carboxílico 56 está acoplado a  $\alpha$ -cetoamina 61 usando EDC y HOBt en presencia de una base, preferiblemente DIEA, en un disolvente adecuado, como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , para proporcionar  $\beta$ -cetoamida 62. También pueden emplearse otras reacciones de formación de amidas conocidas por los expertos en la técnica.
- 10 5-alquilo sustituido luego se obtiene oxazol 63 a través de la ciclación deshidratante de  $\beta$ -cetoamida 62 usando un agente deshidratante, preferiblemente  $\text{POCl}_3$ , en presencia de una base adecuada, tal como DIEA, en un disolvente adecuado tal como dicloroetano a una temperatura de 80-120 ° C.

Esquema 16



## IV. BIOLOGÍA

En los mamíferos, existen dos vías de síntesis de los triglicéridos: la vía del glicerol-3-fosfato y la vía del monoacilglicerol. La primera es fundamentalmente responsable del almacenamiento de energía en los tejidos periféricos, tales como la grasa, el hígado y el músculo esquelético; la segunda es esencial para la absorción de la grasa alimentaria, que se produce en el intestino delgado. Cuando se ingiere grasa alimentaria, la lipasa pancreática digiere los triglicéridos en ácidos grasos libres y 2-monoacilglicerol, que son absorbidos por los enterocitos epiteliales del intestino. Una vez dentro de los enterocitos, los ácidos grasos libres y el 2-monoacilglicerol se usan como componentes básicos para volver a sintetizar los triglicéridos mediante dos etapas de acilación secuenciales: primero mediante la MGAT y después mediante reacciones enzimáticas de la DGAT. Después, los triglicéridos se incorporan en los quilomicrones y se segregan en la linfa para utilizarse como suministro energético para el cuerpo.

La monoacilglicerol aciltransferasa 2 (MGAT2) es una aciltransferasa fijada a la membrana que pertenece a la familia génica de diacilglicerol aciltransferasa 2 (DGAT2). Se expresa de manera selectiva y en gran medida en el intestino delgado. La eliminación genética de MGAT2 en los ratones disminuyó la velocidad de absorción de los triglicéridos ingeridos por vía oral, lo cual indica que la MGAT2 tiene una función importante en la vía intestinal 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)]. A diferencia de los ratones de tipo silvestre que se volvieron obesos, los ratones con MGAT2 inactivado expuestos de forma crónica a una dieta rica en grasas resistieron el impacto de una alimentación rica en grasas y mostraron menor peso corporal, menor adiposidad y menor acumulación de grasas hepáticas. A diferencia de los ratones de tipo silvestre hiperinsulinémicos después de ser expuestos a una dieta rica en grasas, la eliminación de MGAT2 normalizó el nivel de insulina y disminuyó la glucosa en ayunas. En la prueba de tolerancia a la glucosa, también tuvieron una mejor fluctuación de la glucosa. Acorde con su perfil glucémico mejorado, los ratones con MGAT2 inactivado también exhibieron un mayor nivel de GLP1, una hormona intestinal incretina que tiene un gran impacto en el metabolismo de la glucosa [Yen, C.L. et al., *Nat. Med.*, 15(4): 442-446 (2009)]. En conjunto, se espera que la inhibición de MGAT2 por medio de la intervención farmacológica proporcione el mismo beneficio que se muestra en los ratones con genes inactivados, por ejemplo, la resistencia al aumento de peso, o por el contrario, la reducción de la masa corporal grasa. Además, la inhibición de MGAT2 conduciría a una sensibilidad a la insulina y un metabolismo de la glucosa mejorados, lo que conduce a una disminución de la incidencia de la diabetes de tipo II o al tratamiento de una afección diabética.

Asimismo, es deseable y se prefiere encontrar 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 ejemplo y no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, que incluyen la biodisponibilidad oral, la semivida y el aclaramiento; (b) propiedades farmacéuticas; (c) necesidades de dosis; (d) factores que disminuyen las características de máximo a mínimo de la concentración del fármaco en sangre; (e) factores que aumentan la concentración del fármaco activo en el receptor; (f) factores que disminuyen el riesgo de interacciones farmacológicas clínicas; (g) factores que disminuyen los posibles efectos secundarios adversos, que incluyen la selectividad contra otras dianas biológicas; y (h) un índice terapéutico mejorado menos propenso a la hipoglucemia.

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

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier organismo humano o no humano que se podría beneficiar potencialmente del tratamiento con un inhibidor de MGAT2. Los sujetos de ejemplo incluyen los seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo para enfermedades metabólicas. Los factores de riesgo habituales incluyen, entre otros, la edad, el sexo, el peso, los antecedentes familiares o los signos de resistencia a la insulina, tales como la acantosis pigmentaria, la hipertensión, la dislipidemia o el síndrome del ovario poliquístico (SOPQ).

Como se usan en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" incluyen el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente, en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo y/o (b) aliviar la patología, es decir, ocasionar el retroceso de la patología.

Como se usan en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" incluyen el tratamiento preventivo de una patología subclínica en un mamífero, en particular, en un ser humano, dirigido a reducir la probabilidad de aparición de una patología clínica. Se seleccionan pacientes para la terapia preventiva sobre la base de factores que se sabe que aumentan el riesgo de padecer una patología clínica en comparación con la población general. Las terapias "profilácticas" se pueden dividir en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no presenta una patología clínica, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda aparición de la misma patología clínica o una similar.

Como se usa en el presente documento, "reducción del riesgo" incluye terapias que disminuyen la incidencia de desarrollo de una patología clínica. Como tales, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

Se pretende "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 MGAT2 y/o para prevenir o tratar los trastornos enumerados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de principios activos que dan como resultado el efecto preventivo o terapéutico, ya sea que se administren en combinación, en serie o simultáneamente.

5

## A. MÉTODOS DE ENSAYO

*Ensayo SPA de MGAT*

10 La enzima MGAT2 se ensayó usando membranas aisladas de células Sf9 que expresan el cADN recombinante humano de MGAT2 con 2-monooleoilglicerol y [<sup>3</sup>H]-oleoil-CoA como sustratos, como se describe por Seethala et al. [*Anal. Biochem.*, 383(2): 144-150 (15 de diciembre de 2008)]. En resumen, los ensayos se realizaron en placas de 384 pocillos en un volumen total de 30 µl a 25 °C. En cada ensayo, se incubaron 200 ng de membrana de MGAT2  
15 recombinante humana con 10 µM de 2-monooleoilglicerol y 15 µM de [<sup>3</sup>H]-oleoil-CoA en fosfato de potasio 100 mM (pH 7,4) durante 20 min con diversas concentraciones de compuestos suministrados en DMSO. El ensayo finalizó mediante la adición de 20 µl de solución de parada (perlas de óxido de itrio y polilisina 7,5 mg/ml, albúmina de suero bovino 3,3 mg/ml (BSA), fracción V y cloruro de mercurio 200 µM en HEPES 50 mM, pH 7,4). La señal se midió 1 h después de inactivar la reacción usando LEADSEEKERSM durante 5 minutos. Para calcular el grado de inhibición, se definió el nivel cero de actividad enzimática (blanco) mediante el procedimiento de ensayo anterior usando membranas  
20 de células Sf9 no infectadas con baculovirus (no sometidas a tratamiento previo), y el nivel de 100 % de actividad enzimática de MGAT2 se definió mediante el ensayo de MGAT2 humana con el vehículo DMSO. Las CI<sub>50</sub> de los inhibidores se determinaron mediante la ecuación logística de 4 parámetros en XL-fit.

*Ensayo de CLEM de MGAT*

25

Las reacciones enzimáticas de MGAT se realizaron en placas de polipropileno de 96 pocillos CORNING® Falcon, en un volumen total de 60 µl de tampón de fosfato de potasio 50 mM a pH 7,4, que contenía una concentración final de 2-oleoilglicerol 100 µM, oleoil-coenzima A 15 µM y MGAT-2 0,0013 µg/µl de ratón o humano, o membranas de MGAT-2 recombinantes de rata 0,0026 µg/µl expresadas en células Sf9. Las placas de ensayo se desarrollaron a través de un sistema robótico totalmente automatizado y se agitaron durante 5 segundos cada minuto durante un total de 10 minutos. Después, las reacciones se inactivaron con 120 µl de metanol enfriado con hielo, que contenía 1,2-diestearoil-*rac*-glicerol 1 µg/ml como patrón interno. Las placas se agitaron durante 2 minutos y se centrifugaron para retirar la precipitación de proteínas. Después de la centrifugación, las muestras se transfirieron a placas PRC compatibles con CL/EM. Para el análisis por CL/EM, se usó una bomba ThermoFisher Surveyor, utilizando una columna Waters Symmetry C8 de 50 × 2,1 mm, para la cromatografía de los productos enzimáticos. El sistema tampón consistía en ácido fórmico al 0,1 % en agua con una fase móvil que consistía en ácido fórmico al 0,1 % en metanol. El gradiente superficial era el 90-100 % de fase móvil en 0,2 min con un tiempo de desarrollo total de 2,3 min. Los primeros 0,5 minutos de cada inyección se desecharon para eliminar la presencia de tampón de fosfato en la reacción enzimática. La columna se desarrolló a 0,6 ml/min a una temperatura de 65 °C. El análisis de espectrometría de masas de las muestras se realizó en un triple cuadrupolo ThermoFisher Quantum con IQPA (+) como modo de ionización. Los datos se obtuvieron en modo de control selectivo de iones (SIM) que analiza dioleína = *m/z* 603,6 (PRODUCTO) y 1,2-diestearoil-*rac*-glicerol (PI) = *m/z* 607,6. La relación entre la dioleína y el patrón interno (relación del área del pico) se utilizó para calcular los valores de CI<sub>50</sub>.

45 Los Ejemplos ejemplificados a continuación se ensayaron en los ensayos de MGAT2 *in vitro* descritos anteriormente y se descubrió que tienen actividad inhibidora de la MGAT2. La siguiente Tabla 1 enumera valores de CI<sub>50</sub> de la MGAT2 humana medidos para los siguientes ejemplos. "NE" indica "no ensayado".

Tabla 1

N.º de ejemplo.	CI <sub>50</sub> de h-MGAT2 (nM)	
	Ensayo SPA	Ensayo LCMS
1	651	2049
3	1804	NA
4	5871	NA
5	309	21
7	818	NA
14	NA	2050
15-1	3306	12
15-2	33330	431
15-3	33330	756
15-4	33330	2049

ES 2 699 905 T3

17	1931	NA
18	5762	NA
19	2905	NA
20	3456	NA
22	801	NA
23	1292	NA
24	1731	NA
25	4569	NA
26	6428	NA
27	2519	NA
28	564	NA
29	7602	NA
30	774	NA
31	1510	NA
32	9956	NA
33	167	12
34	656	126
35	5199	13
36	396	57
37	263	15
39	401	20
40	2546	164
42	403	77
43	5387	60
44	1458	NA
45	569	NA
46	871	NA
47	756	NA
53	111	3
63	116	28
64	761	280
65	96	3
66	731	265
67	1935	253
68	7523	1282
69	9230	983
71	2931	1917
72	3519	214
73	684	15
74	2476	697
75	873	209
76	5073	370
77	89	27
78	151	4
79	1856	45
80	310	5
81	55	4

89	731	20
91	916	2
107	NA	93
108	NA	189
109	NA	39
138	NA	5799
144	175	16
145	130	25
146	397	25
147	91	14
160	NA	5401
177	NA	399
184	NA	76
215	NA	11
216	NA	440
217	NA	118
218	NA	166
219	NA	172
220	NA	13
221	NA	152
222	NA	733
223	NA	112
224	NA	414
225	NA	889
226	NA	206
227	NA	63
230	NA	1532
256	NA	22
257	NA	421
258	NA	1147
259	NA	15
260	NA	56
261	NA	1222
262	NA	96
263	NA	103
264	NA	46
269	NA	171

Los compuestos de la presente invención poseen actividad como inhibidores de la MGAT2 y, por tanto, pueden usarse para el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de la MGAT2. A través de la modulación de la MGAT2, los compuestos de la presente invención pueden usarse preferentemente para modular, ya sea potenciar o disminuir, la producción/secreción de insulina y/u hormonas intestinales, tales como GLP1, GIP, CCK, PYY, PP, Amilina.

En consecuencia, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferentemente seres humanos, para el tratamiento de diversas afecciones y trastornos incluyendo, pero no limitados a, tratar, prevenir o ralentizar la progresión de la diabetes y las afecciones relacionadas, las complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes, las complicaciones macrovasculares asociadas a la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico y sus afecciones constituyentes, las enfermedades inflamatorias y otros trastornos. En consecuencia, se cree que los compuestos de la presente invención pueden usarse para prevenir, inhibir o tratar la diabetes, la hiperglucemia, la intolerancia a la glucosa, la diabetes gestacional, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la retinopatía, la neuropatía, la nefropatía, la cicatrización, la aterosclerosis y sus secuelas (síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación

intermitente, isquemia de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca), el síndrome metabólico, la hipertensión, la obesidad, la dislipidemia, la hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, el bajo nivel de HDL, el alto nivel de LDL, los trastornos lipídicos, el síndrome del ovario poliquístico (SOPQ) y el glaucoma.

- 5 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).

#### V. COMPOSICIONES, FORMULACIONES Y COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

- 10 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse para cualquiera de los usos descritos en el presente documento mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como comprimidos, cápsulas (cada uno de los cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones (incluyendo nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones secadas por pulverización), 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 suspensiones o soluciones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, incluyendo la administración en las membranas nasales, tal como mediante pulverización para inhalación; por vía tópica, tal como en forma de crema o pomada; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios. También pueden administrarse solos, pero en general, se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía de administración elegida y de la práctica farmacéutica convencional.

- La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, a mamíferos, incluyendo, entre otros, adyuvantes, excipientes o vehículos, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores del flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulgentes, agentes de suspensión, agentes endulzantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispersantes, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y de las formas de administración.

- Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con varios factores que se encuentran dentro del ámbito de los expertos habituales en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que se le administra la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y las indicaciones terapéuticas a las que se dirige. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes, además del agente activo; estos ingredientes adicionales se incluyen en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, la estabilización del agente activo, los aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y los factores involucrados en su selección pueden encontrarse en diversas fuentes de fácil acceso, tales como, por ejemplo, Allen, L. V. Jr. et al., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2 volúmenes), 22ª edición (2012), Pharmaceutical Press.

- La pauta de dosificación de los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, la afección médica y el peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; el tipo de tratamiento simultáneo; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado.

- A modo de orientación general, la dosis oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5000 mg por día, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg por día y mucho más preferentemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg por día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una velocidad de infusión constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatros veces por día.

- Los compuestos normalmente se administran mezclados con diluyentes, excipientes o medios de soporte farmacéuticos adecuados (conjuntamente denominados en el presente documento vehículos farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, elixires y jarabes orales, de forma coherente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

- Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 2000 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. Habitualmente, en estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95 % en peso sobre la base del peso total de la composición.

Una cápsula típica para la 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 hace pasar a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina N.º 1.

- 5 Una preparación inyectable típica se produce mediante la colocación aséptica de al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg) en un vial, el secado por congelación aséptico y el sellado. Para su uso, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

10 La presente invención incluye dentro de 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 agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente antidiabético u otro material farmacéuticamente activo.

15 Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con otros inhibidores de MGAT2 o uno o más de otros agentes terapéuticos adecuados adicionales útiles en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados incluyendo: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucemiantes, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroescleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes contra la obesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolemicos, agentes contra la reestenosis, agentes antipancreáticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexígenos, agentes que potencian la memoria, agentes contra la demencia o agentes promotores de las funciones cognitivas, supresores del apetito, tratamientos para la insuficiencia cardíaca, tratamientos para la arteriopatía periférica y agentes antiinflamatorios.

25 Si se desea, el compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con uno o más de otros tipos de agentes antidiabéticos y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral diferente o mediante inyección. El otro tipo de agente antidiabético que puede usarse opcionalmente en combinación con el inhibidor de MGAT2 de la presente invención puede ser 1, 2, 3 o más agentes antidiabéticos o agentes antihiper glucemiantes que pueden administrarse por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral diferente o mediante inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

30 Los agentes antidiabéticos que se usan en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP4) (por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina, 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 PPAR $\gamma$  tales como las tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona y similares), agonistas duales de PPAR  $\alpha/\gamma$  (por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar, aleglitazar y similares), activadores de glucocinasa (como se describen en Fyfe, M.C.T. et al., *Drugs of the Future*, 34(8): 641-653 (2009)), moduladores del receptor GRP40, moduladores del receptor GPR119 (MBX-2952, PSN821, APD597 y similares), inhibidores del SGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina, remagliflozina y similares), análogos de amilina tales como pramlintida y/o insulina. Pueden encontrarse 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 emplearse 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 del receptor de MCHR<sup>1</sup>, oxintomodulina, naltrexona, péptido amilina, moduladores del receptor NPY Y5, moduladores del receptor NPY Y2, moduladores del receptor NPY Y4, cetilistat, moduladores del receptor 5HT<sub>2c</sub> y similares. El compuesto de estructura I también puede usarse en combinación con un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 R), tal como exenatida, liraglutida, amida GPR-1(1-36), amida GLP-1(7-36), GLP-1(7-37) (como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 5.614.492 de Habener), que puede administrarse mediante inyección, por vía intranasal o mediante dispositivos transdérmicos o bucales. Pueden encontrarse reseñas de 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).

65 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 HMG CoA reductasa) o inhibidores de la absorción del colesterol, moduladores de PCSK9 y fármacos que aumentan HDL, tales como inhibidores de CETP.



Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden emplearse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el *Physicians' Desk Reference*, como en las patentes expuestas anteriormente, o según se determine de otro modo por un experto habitual en la materia.

5 En particular, cuando se proporcionan como una sola unidad de dosificación, existe la posibilidad de que se produzca una interacción química entre los principios activos combinados. Por este motivo, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola unidad de dosificación, se formulan de manera que, aunque los principios activos se combinen en una sola unidad de dosificación, se minimice (es decir, se reduzca) el contacto físico entre los principios activos. Por ejemplo, un principio activo puede recubrirse con un recubrimiento entérico. Mediante el recubrimiento entérico de los principios activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino también controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de manera que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino en el intestino. Uno de los principios activos también puede recubrirse con un material que influya en la liberación sostenida a lo largo del tracto gastrointestinal y, además, sirva para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida también puede recubrirse con un recubrimiento entérico de manera que la liberación de este componente se produzca solamente en el intestino. Otro enfoque más involucraría la formulación de un producto combinado en el que un 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 apropiados conocidos en la técnica, con el fin de separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional para evitar la interacción con el otro componente.

Estas así como otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos combinados de la presente invención, ya sea que se administren en una sola forma de dosificación o que se administre en formas separadas pero al mismo tiempo y de la misma manera, serán evidentes para los expertos en la materia, una vez armados con la presente descripción.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. "Administrado en combinación con" o "terapia de combinación" significa que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran simultáneamente al mamífero que se trata. Cuando se administra en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes puntos temporales. Por tanto, cada componente puede administrarse por separado, pero lo suficientemente cercanos 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 control o patrón de calidad, en pruebas o ensayos que involucran a la enzima MGAT2. Estos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigaciones farmacéuticas que involucran a la MAGT2 o la actividad antidiabética. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con actividad desconocida. Esto le garantizaría al experimentador que el ensayo se realiza apropiadamente y le proporcionaría una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían usarse para ensayar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en ensayos de diagnóstico que involucran a la MGAT2.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación pretende incluir, pero no se limita a, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada 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 y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados a la MGAT2 (como se ha definido previamente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se ha definido anteriormente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados a la MGAT2. El artículo de fabricación puede comprender adicionalmente: (d) un segundo recipiente, en el que los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente y el componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo recipiente. Que se ubica dentro del primer y el segundo recipiente significa que el recipiente respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo que se usa para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede servir para la fabricación, el almacenamiento, el envío y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente pretende incluir un frasco, un tarro, un vial, un matraz, una jeringa, un tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro recipiente utilizado para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

5 El segundo recipiente es uno que se usa para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero no se limitan a, cajas (por ejemplo, de cartón o de plástico), cajones, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsas y sacos. El prospecto puede sujetarse físicamente a la parte exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de sujeción, o puede descansar en el interior del segundo recipiente sin ningún medio físico de sujeción al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se ubica fuera del segundo recipiente. Cuando se ubica fuera del segundo recipiente, es aconsejable que el prospecto esté sujeto físicamente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de sujeción. Como alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin estar sujeto físicamente.

15 El prospecto es una etiqueta, un rótulo, un marcador, etc. que proporciona información relacionada con la composición farmacéutica que se encuentra dentro del primer recipiente. Por lo general, la información que se proporciona es determinada por una agencia reguladora a cargo del área donde se vende el artículo de fabricación (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU., FDA). Preferentemente, el prospecto proporciona específicamente las indicaciones para las que se aprobó la composición farmacéutica. El prospecto puede estar hecho de cualquier material que permita la lectura de la información contenida en él. Preferentemente, el prospecto es de un material que se puede imprimir (por ejemplo, papel, plástico, cartón, lámina de aluminio, papel o plástico adhesivos, etc.) sobre el cual se conformó (por ejemplo, se imprimió o se aplicó) la información deseada.

25 Otras características de la invención serán evidentes en el curso de las siguientes descripciones de realizaciones de ejemplo que se proporcionan para ilustrar la invención y que no pretenden ser limitantes de la misma.

## VI. Ejemplos

30 Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo ilustrativo, como alcance parcial y realizaciones particulares de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención. Las abreviaturas y los símbolos químicos tienen sus significados usuales y habituales, a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, los compuestos descritos en el presente documento se han preparado, aislado y caracterizado usando los esquemas y otros métodos desvelados en el presente documento o pueden prepararse usando los mismos.

35 HPLC/EM, HPLC PREPARATIVA/ANALÍTICA Y MÉTODOS DE SEPARACIÓN QUIRAL EMPLEADOS EN LA CARACTERIZACIÓN O PURIFICACIÓN DE LOS EJEMPLOS

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

45 Gradiente lineal del 0 % al 100 % de disolvente B durante 2 min, con 1 minuto de retención al 100 % de B, o  
Gradiente lineal del 0 % al 100 % de disolvente B durante 4 min, con 1 minuto de retención al 100 % de B;  
Visualización de UV a 220 nm;  
Columna: PHENOMENEX® Luna C18 (2) 30 mm × 4,6 mm; partícula de 5 μ (calentada a una temp. de 40 °C);  
Caudal: 1,0 ml/min (gradiente de 2 min) o 0,8 ml/min (gradiente de 4 min);  
50 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.

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

55 Visualización de UV a 220 nm;  
Columna: PHENOMENEX® Luna Axia 5 μ C18, 30 × 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  
60 Disolvente B: 90 % de ACN, 10 % de agua, 0,1 % de TFA; o 90 % de MeOH, 10 % de agua, 0,1 % de TFA.

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

65 Método A de SFC preparativa quiral:

## ES 2 699 905 T3

Columna: CHIRALCEL® OD-H, DI 30 × 250 mm, 5 µ  
Caudal: 90 ml/min, 100 bar BP, 40 °C  
Fase móvil: 15 % de metanol/85 % de CO<sub>2</sub>  
Longitud de onda del detector: 254 nm  
5 Volumen de inyección y solución de muestra: 0,5 ml de 4,65 g en 35 ml de metanol (133 mg/ml)

### Método B de SFC preparativa quirál:

10 Instrumento: Berger SFC MGII (HPW-2501)  
Columna: CHIRALPAK® IA, DI 25 × 3 cm, 5 µm  
Caudal: 10 ml/min  
Fase móvil: 85/15/0,1, CO<sub>2</sub>/IPA/DEA, 150 bar  
Longitud de onda del detector: 225 nm (lambda máx.)  
15 Preparación de las muestras y volumen de inyección: 300 µl de ~13 mg/0,5 ml de IPA (~26 mg/ml)

### Método C de SFC preparativa quirál:

20 Columna: CHIRALPAK® IA, DI 25 x 3 cm, 5 µm  
Caudal: 90 ml/min  
Fase móvil: 85/15/0,1, CO<sub>2</sub>/MeOH/DEA, 150 bar  
Longitud de onda del detector: 270 nm (lambda máx.)  
Prep. de muestra y volumen de inyección: 300 µl de ~90 mg/2 ml de MeOH (~45 mg/ml)

### Método D de SFC preparativa quirál:

25 Caudal: 40 ml/min, 100 bar, 35 °C  
Fase móvil: 20 % de metanol/80 % de CO<sub>2</sub>  
Longitud de onda del detector: 224 nm (lambda máx.)  
Volumen de inyección: 300 µl  
30 Preparación de las muestras: 10 mg disueltos en 0,5 ml de MeCN (20 mg/ml);  
17 mg disueltos en 0,5 ml de MeCN (34 mg/ml)

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

### 35 Método A de SFC analítica quirál:

40 Columna: CHIRALCEL® OD-H, DI 4,6 × 250 mm, 5 µm  
Caudal: 3,0 ml/min, 100 bar BP, 35 °C.  
Fase móvil: 15 % de metanol/85 % de CO<sub>2</sub>  
Longitud de onda del detector: 220 nm  
Solución de muestra: 1 mg/ml en metanol (concentrado/reconstituido)  
Volumen de inyección: 10 µl

### 45 Método B de SFC analítica quirál: Columna: CHIRALPAK® IA, DI 250 × 4,6 mm, 5 µM

Caudal: 2,0 ml/min  
Fase móvil: 85/15/0,1, CO<sub>2</sub>/IPA/DEA, 150 bar  
Longitud de onda del detector: 225 nm (lambda máx.)  
Volumen de inyección: 10 µl

### 50 Método C de SFC analítica quirál:

55 Columna: CHIRALPAK® IA, DI 250 × 4,6 mm, 5 µM  
Caudal: 3,0 ml/min  
Fase móvil: 65/35/0,1, CO<sub>2</sub>/MeOH/DEA, 150 bar  
Longitud de onda del detector: 270 nm (lambda máx.)  
Volumen de inyección: 10 µl

### Método D de SFC analítica quirál:

60 Columna: CHIRALCEL® OD, DI 250 × 4,6 mm, 10 µM  
Caudal: 2,0 ml/min, 100 bar, 35 °C  
Fase móvil: 20 % de metanol/80 % de CO<sub>2</sub>  
Longitud de onda del detector: 223 nm  
65 Volumen de inyección: 10 µl

## RMN EMPLEADA EN LA CARACTERIZACIÓN DE LOS EJEMPLOS

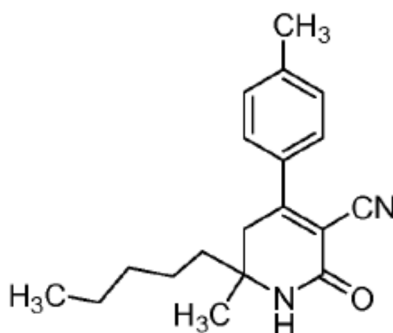
Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  (a menos que se indique lo contrario) se obtuvieron con espectrómetros de transformación JEOL o Bruker FOURIER® que funcionan a 400 MHz o 500 MHz. En algunos casos, se realizaron experimentos nOe- $^1\text{H}$  para la aclaración regioquímica con un espectrómetro de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

Los datos espectrales se notifican como desplazamientos químicos (multiplicidad, número de hidrógenos, constantes de acoplamiento en Hz) y se notifican en ppm (unidades  $\delta$ ) con respecto a un patrón interno (tetrametilsilano = 0 ppm) para los espectros de RMN  $^1\text{H}$ , o hacen referencia al pico de disolvente residual (2,49 ppm para  $\text{CD}_3\text{SOCD}_2\text{H}$ , 3,30 ppm para  $\text{CD}_2\text{HOD}$ , 1,94 para  $\text{CHD}_2\text{CN}$ , 7,26 ppm para  $\text{CHCl}_3$ , 5,32 ppm para  $\text{CDHCl}_2$ ).

Se emplearon instrumentos de microondas en las reacciones de calentamiento.

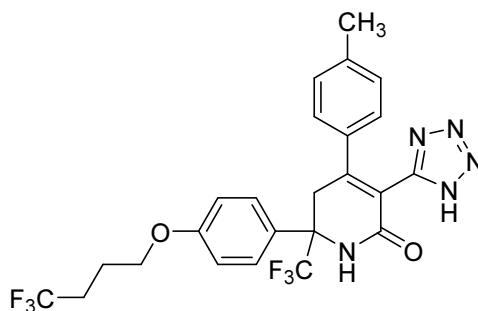
Iniciador BIOTAGE® 2,5, potencia máxima 400 W, intervalo de volumen de reacción 0,2 - 10 ml. Las reacciones se desarrollaron en recipientes a presión cerrados herméticamente fabricados especialmente para este instrumento.

Ejemplo 1. 6-Metil-2-oxo-6-fenil-4-*p*-tolil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo

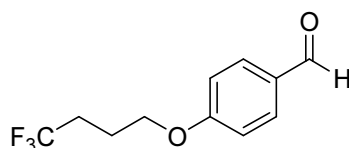


Una solución de heptan-2-ona (51 mg, 0,45 mmol), 1-*p*-toliletanona (60 mg, 0,45 mmol), etil-2-cianoacetato (51 mg, 0,45 mmol) y acetato de amonio (42 mg, 0,55 mmol) en DMF anhidro (0,6 ml) se calentó con agitación a 100 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. El disolvente se eliminó a vacío y el producto se purificó por HPLC preparativa (MeOH /  $\text{H}_2\text{O}$  / TFA) para proporcionar el producto deseado (8 mg, 6 %) como un blanco sólido. LCMS anal. Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$  297,41, encontrado  $[\text{M} + \text{H}]$  297,2. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,89 (t, J = 6,87 Hz, 3 H), 1,24 - 1,40 (m, 9 H), 1,51 - 1,71 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,73 - 2,97 (m, 2 H), 6,09 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 7,70 Hz, 2 H), 7,52 (d, J = 7,70 Hz, 2 H).

Ejemplo 2. (Referencia) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-4-*p*-tolil-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1*H*)-ona



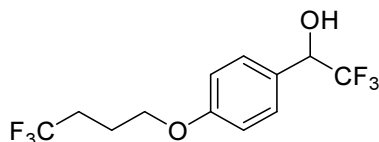
Intermedio 2A. 4-(4,4,4-trifluorobutoxi)benzaldehído



A una solución de 4-hidroxibenzaldehído (20 g, 164 mmol) y 4,4,4-trifluorobutan-1-ol (25 g, 195 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (500 ml) a 0 °C en atmósfera de Ar se le añadió una solución de  $\text{PPh}_3$  (51,5 g, 196 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml)

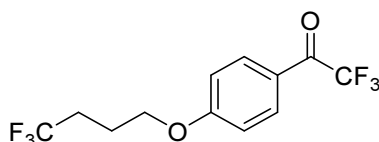
durante 15 min, y después se añadió DIAD (36,4 g, 180 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (150 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 3 h. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se trituró con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> tres veces para retirar los sólidos insolubles. Los lavados de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinados se concentraron, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (330 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio 2A (27 g, 71 %) en forma de un aceite de color marrón claro. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 232,20, encontrado [M+H] 233,0.

Intermedio 2B. 2,2,2-trifluoro-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)etanol



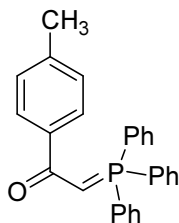
A la solución del Intermedio 2A (26,7 g, 114 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (16,9 g, 119 mmol) en DME anhidro (112 ml) se le añadió CsF (500 mg, 3,29 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla se le añadió HCl acuoso 4 N (114 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 2B (42,5 g, 122 %) en forma de un aceite. El producto en bruto se usó sin purificación adicional. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 302,21, encontrado [M-H] 301,2.

Intermedio 2C. 2,2,2-trifluoro-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)etanona



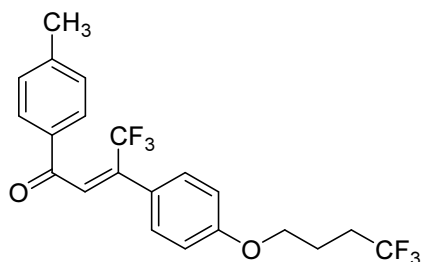
A una solución del Intermedio 2B (115 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (320 ml) se le añadió periodinano de Dess-Martin (50,2 g, 118 mmol) en porciones a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h y después a temperatura ambiente durante 3 h. A la reacción se le agregaron 100 ml de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y 250 ml de EtOAc. La reacción se agitó durante 2 h más. El material insoluble se retiró mediante filtración. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado. Se retiraron los sólidos adicionales formados tras estar en reposo durante la noche. La solución orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un líquido de color marrón oscuro, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (220 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio 2C (26 g, 76 %) en forma de un aceite incoloro.

Intermedio 2D. *p*-tolilcarboniluro de trifenilfosfonio



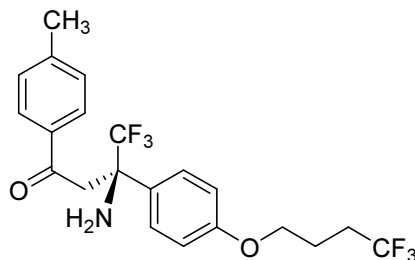
A una solución de PPh<sub>3</sub> a reflujo (6,15 g, 23,47 mmol) en THF anhidro (220 ml) en atmósfera de argón se le añadió gota a gota una solución de 2-bromo-1-*p*-toliletanona (5 g, 23,47 mmol) en THF (60 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado se recogió mediante filtración y se enjuagó con éter dietílico. Los sólidos se suspendieron en MeOH y H<sub>2</sub>O 1:1 (500 ml), y después se añadió NaOH acuoso 2 N (55 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se retiró el MeOH al vacío, y la solución acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el Intermedio 2D (9 g, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>OP 394,44, encontrado [M+H] 395,2.

Intermedio 2E. (Z)-4,4,4-trifluoro-1-*p*-tolil-3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)but-2-en-1-ona

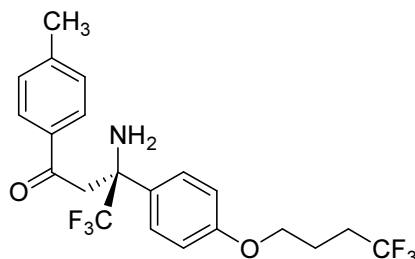


- 5 Se suspendieron el Intermedio 2D (5,13 g, 13 mmol) y el Intermedio 2C (3,90 g, 13 mmol) en DMSO (15 ml). La reacción se calentó a 160 °C durante 1000 s en condiciones de microondas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (60 ml). La mezcla se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (120 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio 2E (5,9 g, 98 %) en forma de un aceite de color marrón claro.
- 10

Intermedio 2F, isómero 1. (*R*)-3-amino-4,4,4-trifluoro-1-*p*-tolil-3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-butan-1-ona

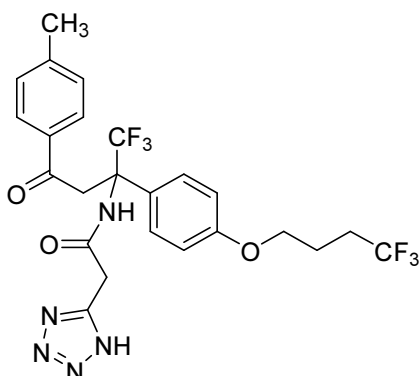


- 15 Intermedio 2F, isómero 2. (*S*)-3-amino-4,4,4-trifluoro-1-*p*-tolil-3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-butan-1-ona



- 20 A una solución del Intermedio 2E (2,1 g, 5,04 mmol) en DMSO (50 ml) se le añadió NH<sub>4</sub>OH acuoso 15 N (25 ml). La mezcla se agitó en un recipiente cerrado herméticamente a presión durante 2 días. La reacción se diluyó con EtOAc (60 ml), se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (eluida con EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio racémico 2F (2,2 g, 101 %) en forma de un sólido de color blanco. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>2</sub> 433,39, encontrado [M+H] 434,2. La separación de los enantiómeros individuales del Intermedio 2F se realizó usando el método A de SFC preparativa quirál: El Intermedio racémico 2F (2200 mg) proporcionó el Intermedio 2F, isómero 1 (817 mg) y el Intermedio 2F, isómero 2 (790 mg). La determinación de la pureza enantiomérica del Intermedio 2F, isómero 1 y 2 se llevó a cabo usando el método A de SFC analítica. Intermedio 2F, isómero 1: TR = 2,2 min, 99 % de ee. Intermedio 2F, isómero 2: TR = 2,8 min, 99 % de ee. Los datos de cristalografía de rayos X recogidos para la sal del ácido canforsulfónico del Intermedio 2F, isómero 1 mostraron que el centro tiene la configuración *R*; por tanto, el centro quiral del Intermedio 2F, isómero 2 tiene la configuración *S*.
- 25
- 30

Intermedio 2G. 2-(1*H*-tetrazol-5-il)-*N*-(1,1,1-trifluoro-4-oxo-4-*p*-tolil-2-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil)butan-2-il)acetamida



5

A una solución del Intermedio 2F (789 mg, 1,82 mmol) en THF anhidro (9 ml) a 0 °C se le añadió DCC (1,13 g, 5,46 mmol). Se añadió ácido 2-tetrazolacético (700 mg, 5,46 mmol) gota a gota como una suspensión en THF anhidro (8 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró, y los sólidos se aclararon con THF. El filtrado se diluyó con EtOAc (40 ml), se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 2G (1,5 g, 152 %) en forma de un sólido de color marrón rojizo. El Intermedio 2G se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 543,46, encontrado [M+H] 543,9.

10

### Ejemplo 2

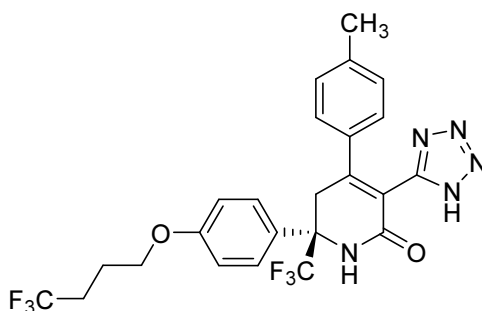
15

A una solución del Intermedio 2G (1,5 g) en EtOH (11 ml) se le añadió piperidina (0,33 ml). La reacción se calentó a 78 °C durante 16 h en un vial cerrado herméticamente. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA). Las fracciones que contenían el producto se secaron al vacío, y el producto se volvió a disolver en MeOH y se concentró de nuevo. El producto oleoso de color marrón se volvió a disolver en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se concentró al vacío para proporcionar el Ejemplo 2 (552 mg, 57 % en 2 etapas) en forma de una espuma de color rojizo. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 525,45, encontrado [M+H] 526,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, , CD<sub>3</sub>OD) δ 7,61 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 4,10 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,84 - 3,64 (m, 2H), 2,48 - 2,35 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,14 - 2,00 (m, 2H).

20

25

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



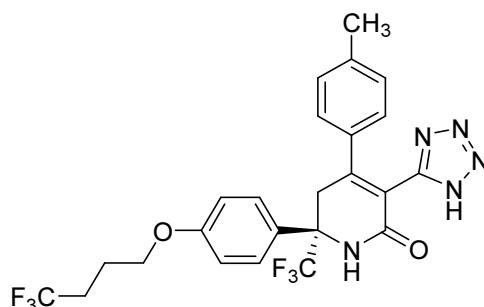
30

La separación de los enantiómeros individuales del Ejemplo 2 se realizó usando el método C de SFC preparativa quiral: El Ejemplo racémico 2 (89 mg) proporcionó el Ejemplo 2-1 (21 mg). La determinación de la pureza enantiomérica del Ejemplo 2-1 se realizó usando el método C de SFC analítica. TR = 6,0 min, 99 % de ee.

35

El Ejemplo 2-1 puede obtenerse como alternativa a partir del Intermedio 2F, isómero 2 usando una secuencia similar a una utilizada para la conversión del Intermedio 2F en el Ejemplo 2.

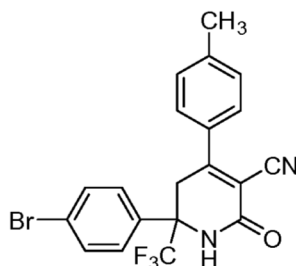
Ejemplo 2-2. (Referencia) (*R*)-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-4-*p*-tolil-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1*H*)-ona



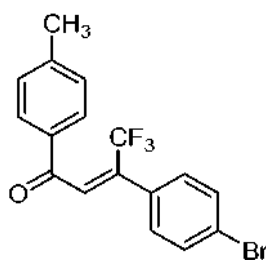
5 La separación de los enantiómeros individuales del Ejemplo 2 se realizó usando el método C de SFC preparativa quiral: El Ejemplo racémico 2 (89 mg) proporcionó el Ejemplo 2-2 (22 mg). La determinación de la pureza enantiomérica del Ejemplo 2-2 se realizó usando el método C de SFC analítica. TR = 15,1 min, 99 % de ee.

10 El Ejemplo 2-2 puede obtenerse como alternativa a partir del Intermedio 2F, isómero 1 usando una secuencia similar a una utilizada para la conversión del Intermedio 2F en el Ejemplo 2.

Ejemplo 3. 6-(4-bromofenil)-2-oxo-4-*p*-tolil-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo

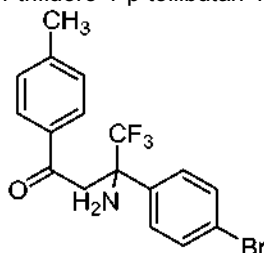


15 Intermedio 3A. (*Z*)-3-(4-Bromofenil)-4,4,4-trifluoro-1-*p*-tolilbut-2-en-1-ona



20 Se disolvieron el intermedio 2D (1,84 g, 4,74 mmol) y 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (1,2 g, 4,74 mmol) en THF (8 ml) y se calentaron a 150 °C durante 1.000 s EN condiciones de microondas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de gel de sílice, se eluyó con EtOAc en hexanos) para producir el Intermedio 3A (1,51 g, 86 %) en forma de un sólido marrón claro. LCMS anal. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>BrF<sub>3</sub>O 369,18, encontrado [M + H] 371,0.

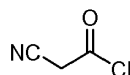
Intermedio 3B. 3-amino-3-(4-bromofenil)-4,4,4-trifluoro-1-*p*-tolilbutan-1-ona





A una solución de Intermedio 3A (1,53 g, 4,14 mmol) en DMSO (23 ml) se añadió NH<sub>4</sub>OH ac. (10 ml) 15N. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron DMSO adicionales (3 ml) y NH<sub>4</sub>OH acuoso 15 N (1 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se repitió la adición de DMSO (4 ml) y la reacción se agitó durante otras 16 horas. La solución se concentró al vacío seguido de liofilización para proporcionar el Intermedio 3B (1,8 g, 100 %) en forma de un aceite marrón. LCMS Anal. Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrF<sub>3</sub>NO 386,21, encontrado [M + H] 388,1.

### Intermedio 3C. Cloruro de 2-cianoacetilo

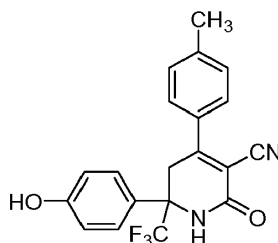


A una mezcla de ácido 2-cianoacético (893 mg, 10,5 mmol) y DMF (16 µl) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (20 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución 2 M de cloruro de oxalilo (6 ml, 12 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La reacción se agitó a 0°C durante 20 minutos, y luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el Intermedio 3C, que se usó en la siguiente reacción sin purificación.

### Ejemplo 3

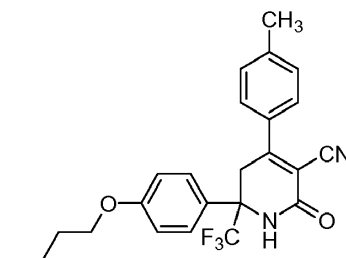
A una solución del Intermedio 3B (1,6 g, 4.1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (15 ml) a 0 °C se añadió una solución del Intermedio 3C (1,1 g, 10,5 mmol), piridina (0,85 ml) y DMAP (20 mg). en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (5 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos, luego a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se disolvió en EtOAc (30 ml), se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido marrón. El sólido se trituró con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / éter dietílico para proporcionar el Ejemplo 3 (1,27 g) en forma de un sólido blanquecino. El sobrenadante se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con EtOAc en hexanos) para proporcionar un segundo lote del Ejemplo 3 (0,22 g). El rendimiento combinado fue de 1,49 g (80%). LCMS anal. Calc. para C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O 435,24, encontrado [M + H] 437,0. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,42 (s, 3 H), 3,45 - 3,67 (m, 2 H), 7,30 (d, J = 7,70 Hz, 2 H), 7,39 (d, J = 8,25 Hz, 2 H), 7,45 (d, J = 7,70 Hz, 2 H), 7,60 (d, J = 8,80 Hz, 2 H).

Ejemplo 4. 6- (4-Hidroxifenil) -2-oxo-4-*p*-tolil-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo



El ejemplo 3 (1,49 g, 3,42 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (78 mg, 0,086 mmol), KOH (403 mg, 7,2 mmol) y bis (1,1-dimetiletil)[2',4',6'-tris(1-metiletil)[1,1'-bifenil]-2-il]-fosfina (73 mg, 0,17 mmol) se colocaron en un vial de microondas. El vial se evacuó y se volvió a llenar con Ar. Se añadieron 1,4-dioxano (23 ml) y agua (13 ml) al vial y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 15 minutos en condiciones de microondas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó con HCl 1N, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el Ejemplo 4 (1,14 g, 85 %) en forma de un sólido marrón claro. LCMS anal. calculado para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 372,34, encontrado [M + H] 373,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,30 (s, 3 H), 3,65 (q, J = 18,15 Hz, 2 H), 6,73 (d, J = 8,25 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 8,25 Hz, 2 H), 7,38 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 7,47 (d, J = 8,25 Hz, 2 H), 9,63 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H).

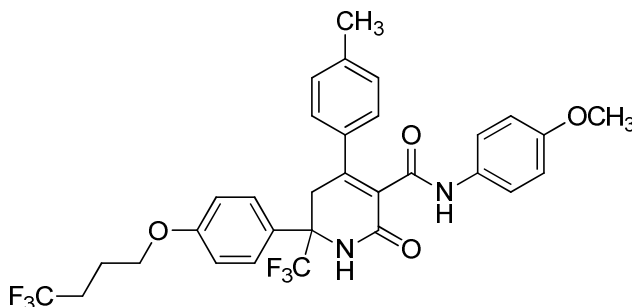
Ejemplo 5. 6- (4-Butoxifenil)-2-oxo-4-*p*-tolil-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo



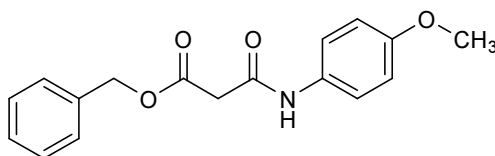
A una solución del Ejemplo 4 (20 mg, 0,054 mmol) y n-butanol (6 mg, 0,081 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (0,3 ml) EN Ar se añadió secuencialmente trifetilfosfina (21 mg, 0,081 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3 ml) y DEAD (14 mg, 0,081 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C en argón durante 20 minutos, luego a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el producto se purificó por HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O / TFA)

5 para proporcionar el Ejemplo 5 (5,6 mg, 24%). LCMS anal. Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 428,45, encontrado [M + H] 429,3, RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,98 (t, J = 7,42 Hz, 3 H), 1,41 - 1,56 (m, 2 H), 1,73 - 1,84 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 3,56 (q, J = 18,15 Hz, 2 H), 3,92-4,03 (m, 2 H), 6,94 (d, J = 8,25 Hz, 3 H), 7,29 (d, J = 8,25 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 7,45 (d, J = 7,70 Hz, 2 H).

10 Ejemplo 6. (Referencia) *N*-(4-metoxifenil)-2-oxo-4-*p*-tolil-6-(4-(4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluoro-metil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxamida

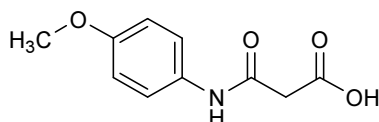


15 Intermedio 6A. 3-(4-(metilamino)fenilamino)-3-oxopropanoato de bencilo



20 A una solución de malonato de monobencilo (12,2 g, 63,1 mmol) y DMF (90 µl) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (100 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de oxalilo 2 M (35 ml, 70 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 2,5 h. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar cloruro de ácido recién preparado. Éste se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (50 ml) y se añadió gota a gota a una solución de 4-metoxianilina (7,76 g, 63 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (50 ml) a 0 °C seguido de la adición de piridina (5,35 ml, 66,2 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h, después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para proporcionar el primer lote del Intermedio 6A en forma de un sólido de color marrón claro (6,95 g). El sobrenadante se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluida con EtOAc en hexanos) para proporcionar un segundo lote del Intermedio 6A en forma de un sólido de color marrón claro (7,4 g). El rendimiento combinado fue de 14,4 g (76 %). Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 298,34, encontrado [M+H] 300,2.

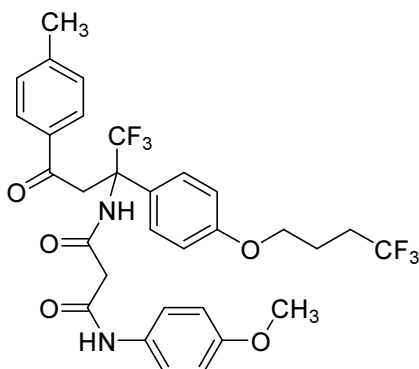
30 Intermedio 6B. Ácido 3-(4-metoxifenilamino)-3-oxopropanoico



35 A una solución del Intermedio 6A (14,4 g, 4,8 mmol) en EtOAc/MeOH 10:1 (220 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (250 mg). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno (40 psi (275,79 MPa)) durante 2 h. Se añadió más Pd al 10 %/C (250 mg), y la reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50 psi (344,74 MPa) durante 1 h más. Se añadió Pd al 10 %/C adicional (500 mg), y la reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50 psi (344,74 MPa) durante 1 h más. La reacción se filtró a través de un lecho de Celite®, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el Intermedio 6B (11,1 g, 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> 209,20, encontrado [M+H] 210,1.

40

Intermedio 6C.  $N^1$ -(4-metoxifenil)- $N^3$ -(1,1,1-trifluoro-4-oxo-4-*p*-tolil-2-(4-(4,4,4-trifluoro-butoxi)fenil)-butan-2-il)malonamida

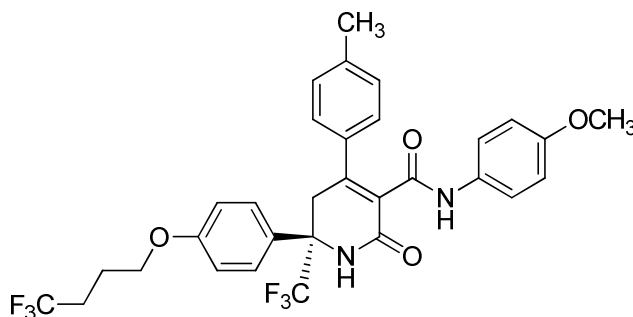


5 A trifenilfosfina (8,42 g, 32,1 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (70 ml) se le añadió el Intermedio 6B (2,24 g, 10,7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (30 ml) seguido de tricloroacetronitrilo (1,86 g, 12,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El cloruro ácido recién preparado se añadió a una solución del Intermedio 2F (1,13 g, 2,61 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (20 ml), seguido de la adición de piridina (1,04 ml, 1,02 g, 12,85 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante la noche. La reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió MeOH (40 ml).  
 10 La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, después a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (120 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos). El producto y el óxido de trifenilfosfina coeluyeron. Las fracciones que contenían los dos se combinaron y se evaporaron a sequedad. Los sólidos se trituraron con hexanos/EtOAc para retirar la mayor parte del óxido de trifenilfosfina. El producto se volvió a purificar mediante cromatografía en gel de sílice (40 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio 6C (1,03 g, 63 %) en forma de un aceite de color marrón. Análisis por CLEM. Calc. para  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5$  624,57, encontrado  $[\text{M}+\text{H}]$  625,3.

### Ejemplo 6

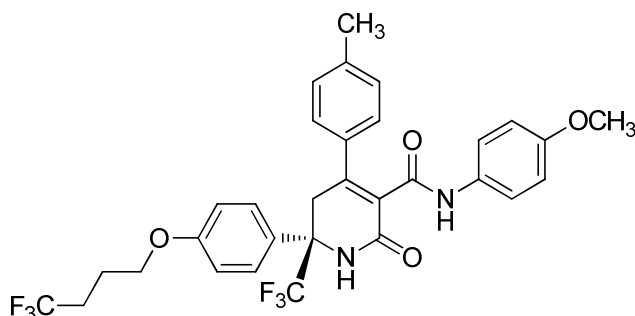
20 A una solución del Intermedio 6C (1,03 g, 1,65 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió piperidina (100  $\mu\text{l}$ , 1,01 mmol). La reacción se agitó a 75 °C durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (120 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos). Las fracciones mezcladas de la primera columna se volvieron a purificar mediante cromatografía en gel de sílice (40 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el Ejemplo 6 (546 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Análisis por CLEM. Calc. para  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$  606,56, encontrado  $[\text{M}+\text{H}]$  607,3. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,97-2,08 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,32-2,44 (m, 2 H), 3,45-3,67 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 4,06 (t,  $J = 6,05$  Hz, 2 H), 6,77 (d,  $J = 9,35$  Hz, 2 H), 6,97 (d,  $J = 8,80$  Hz, 2 H), 7,13-7,24 (m, 4 H), 7,28 (d,  $J = 8,25$  Hz, 2 H), 7,52 (d,  $J = 8,80$  Hz, 2 H).

30 Ejemplo 6-1. (*R*)-*N*-(4-metoxifenil)-2-oxo-4-*p*-tolil-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluoro-metil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxamida



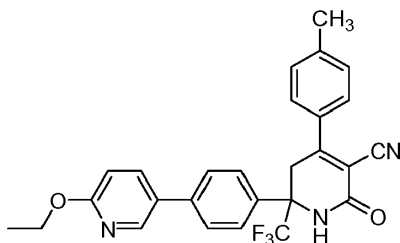
35 El Ejemplo 6-1 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 6 reemplazando el Intermedio 2F por el Intermedio 2F, isómero 1.

Ejemplo 6-2. (Referencia) (S)-N-(4-metoxifenil)-2-oxo-4-p-tolil-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluoro-metil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxamida



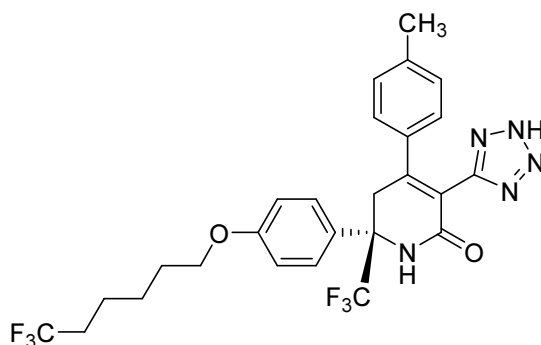
5 El Ejemplo 6-2 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 6 reemplazando el Intermedio 2F por el Intermedio 2F, isómero 2.

10 **Ejemplo 7. 6-(4-(6-etoxipiridin-3-il) fenil)-2-oxo-4-p-tolil-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo**

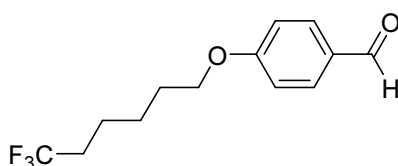


15 A una solución del Ejemplo 3 (20 mg, 0,046 mmol), ácido 6-etoxipiridin-3-ilborónico (11 mg, 0,07 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (5 mg, 10 % en moles) en DMF 0,6 ml rociados con Ar se añadió  $K_2CO_3$  ac. 2N (46  $\mu$ l, 0,096 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 80° C durante 22 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto se purificó dos veces mediante HPLC preparativa ( $CH_3CN$  /  $H_2O$  / TFA y  $CH_3OH$  /  $H_2O$  / TFA secuencialmente) para proporcionar el Ejemplo 7 (10 mg, 45%) como un sólido marrón claro. LCMS anal. calc. para  $C_{27}H_{22}F_3N_3O_2$  477,48, encontrado  $[M + H]$  478,3. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,40 (t, J = 6,87 Hz, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 3,71 - 3,88 (m, 2 H), 4,37 (q, J = 7,15 Hz, 2 H), 6,94 (d, J = 8,25 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 7,70 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,25 Hz, 2 H), 7,66 - 7,78 (m, 4 H), 8,05 (dd, J = 8,80, 2,20 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 2,20 Hz, 1 H).

20 **Ejemplo 8. (Referencia) (S)-3-(2H-tetrazol-5-il)-4-p-tolil-6-(4-(6,6,6-trifluorohexiloxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona**



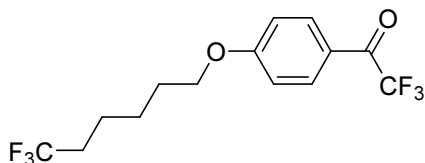
25 Intermedio 8A. 4-(6,6,6-trifluorohexiloxi)benzaldehído



30 A una suspensión de 4-hidroxibenzaldehído (488 mg, 4 mmol) y 6-bromo-1,1,1-trifluorohexano (657 mg, 3 mmol) en

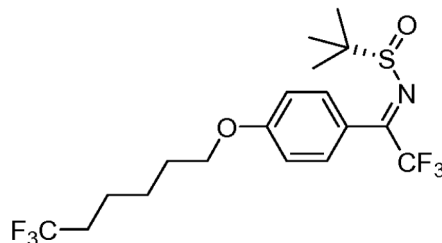
MeCN (10 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  (829 mg, 6,00 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. El material insoluble se retiró por filtración y se aclaró con MeCN. El filtrado combinado se concentró para proporcionar un sólido de color blanco. Este sólido de color blanco se repartió entre EtOAc y solución de NaOH 1 N. La capa orgánica se separó, se lavó con  $NH_4Cl$  saturado, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 8A en forma de un líquido transparente. Análisis por CLEM. Calc. para  $C_{13}H_{15}F_3O_2$  260,10, encontrado  $[M+H]$  261,0.

Intermedio 8B. 2,2,2-trifluoro-1-(4-(6,6,6-trifluorohexiloxi)fenil)etanona



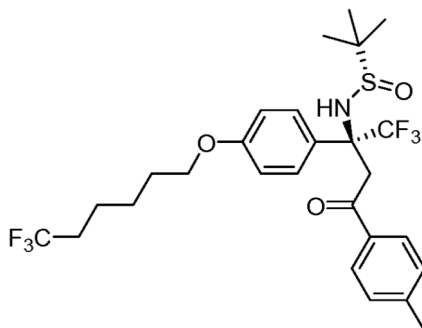
El Intermedio 8B se preparó usando un procedimiento análogo al Intermedio 2C, con la excepción de que el Intermedio 2A se reemplazó por el Intermedio 8A. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,06 - 8,02 (m, 2 H), 6,99 - 6,97 (m, 1 H), 4,08 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2 H), 2,19 - 2,06 (m, 2 H), 1,92 - 1,82 (m, 2 H), 1,71 - 1,55 (m, 4 H).

Intermedio 8C. (S,E)-2-metil-N-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(6,6,6-trifluorohexiloxi)fenil)etiliden)propan-2-sulfinamida



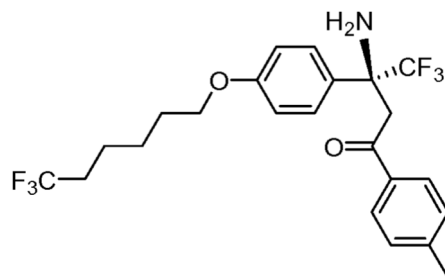
A una solución del Intermedio 8B (717 mg, 2,184 mmol) y (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (529 mg, 4,37 mmol) en THF (10 ml) se le añadió tetraetoxititanio (1993 mg, 8,74 mmol) en THF (20 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 5 h. La TLC (20 % de EtOAc en hexano) indicó que la cetona de partida se había consumido por completo. El disolvente se evaporó para proporcionar un aceite de color amarillo. Este aceite de color amarillo se disolvió en EtOAc y después se lavó con  $NaHCO_3$  saturado (25 ml); se formó una gran cantidad de precipitado de color blanco, que se retiró mediante filtración por medio de un lecho de Celite®. El precipitado de color blanco se aclaró con EtOAc. La solución de EtOAc combinada se lavó de nuevo con  $NaHCO_3$  saturado, se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio 8C (620 mg, 66 %).

Intermedio 8D. (S)-2-metil-N-((S)-1,1,1-trifluoro-4-oxo-4-p-tolil-2-(4-(6,6,6-trifluorohexiloxi)fenil)butan-2-il)propan-2-sulfinamida



Una solución de 1-(p-tolil)etanona (609 mg, 4,31 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a  $-78$  °C, y a esta solución se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (4,31 ml, 4,31 mmol). La mezcla resultante se agitó a  $-78$  °C durante 20 min, y después se añadió el Intermedio 8C (620 mg, 1,437 mmol) en THF (3 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a  $-78$  °C durante 1,5 h y después a  $0$  °C durante 1,5 h. La reacción se inactivó con  $NH_4Cl$  y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (80 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio 8D (482 mg, 59 %) en forma del diastereómero de elución más lenta en una columna de gel de sílice. Análisis por CLEM. Calc. para  $C_{27}H_{33}F_6NO_3S$  565,21, encontrado  $[M+H]$  566,0.

Intermedio 8E. (S)-3-amino-4,4,4-trifluoro-1-*p*-tolil-3-(4-(6,6,6-trifluorohexiloxi)fenil)butan-1-ona



- 5 A una solución del Intermedio 8D (482 mg, 0,852 mmol) en MeOH (4 ml) se le añadió HCl 4 M (1 ml, 4,00 mmol) en dioxano. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró. El residuo se recogió en EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio (386 mg, 58 %) en forma de un aceite incoloro, que se usó para la reacción posterior sin purificación adicional. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>2</sub> 461,18, encontrado [M+H] 461,9.

10

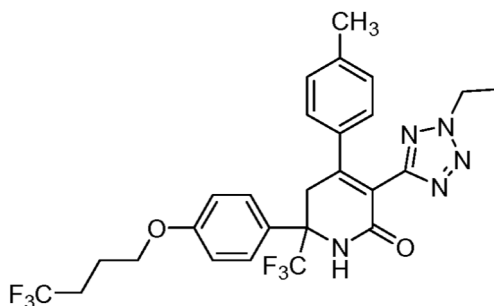
### Ejemplo 8

- 15 A una solución del Intermedio 8E (140 mg, 0,303 mmol) y ácido 2-(2*H*-tetrazol-5-il)acético (117 mg, 0,910 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C se le añadió DCC (188 mg, 0,910 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche. El disolvente se evaporó, y la mezcla en bruto se recogió en EtOAc. La solución orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, HCl 1 N y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color marrón. Este aceite se disolvió en EtOH (3 ml), y se añadió piperidina (300 µl, 3,03 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H<sub>2</sub>O/TFA) para proporcionar el Ejemplo 8 (86 mg, 51 %) en forma de un sólido. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 553,19, encontrado [M+H] 554,0. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 3 H), 7,02 - 6,93 (m, 4 H), 3,99 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 3,68 - 3,56 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,19 - 2,07 (m, 2 H), 1,89 - 1,79 (m, 2 H), 1,71 - 1,63 (m, 2 H), 1,62 - 1,53 (m, 2 H).

20

- 25 Ejemplo 9. 3-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-4-*p*-tolil-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1*H*)-ona

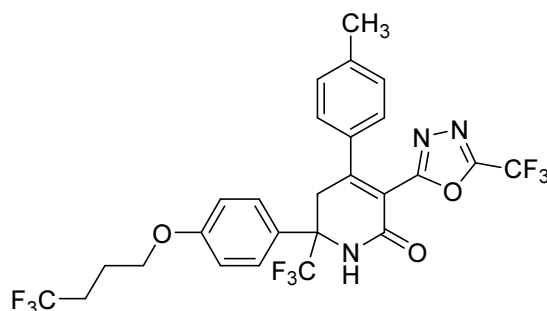
25



- 30 Al Ejemplo 2 (30 mg, 0,057 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (0,6 ml) se le añadieron yodoetano (9 mg, 0,057 mmol) y trietilamina (24 µl, 0,17 mmol). La reacción se calentó a 120 °C durante 10 min en condiciones de microondas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA) para proporcionar el Ejemplo 9 (2,3 mg, 7 %) en forma de un sólido de color marrón claro. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 553,50, encontrado [M+H] 554,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,51 (t, *J* = 7,42 Hz, 2 H), 1,98 - 2,13 (m, 2 H), 2,21 - 2,39 (m, 5 H), 3,51 (d, *J* = 17,60 Hz, 1 H), 3,72 (d, *J* = 17,60 Hz, 1 H), 4,04 (t, *J* = 6,05 Hz, 2 H), 4,56 (c, *J* = 7,52 Hz, 2 H) 6,87 (d, *J* = 8,25 Hz, 2 H), 6,95 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 7,02 (d, *J* = 8,25 Hz, 2 H), 7,46 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 7,93 (s, 1 H).

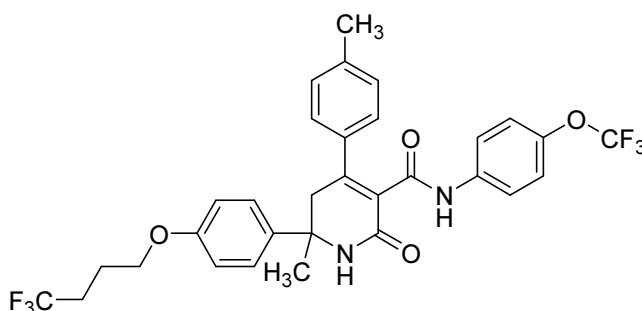
35

Ejemplo 10. (Referencia) 4-*p*-tolil-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-3-(5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5,6-dihidropiridin-2(1*H*)-ona

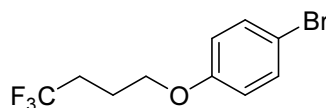


5 Al Ejemplo 2 (29 mg, 0,055 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (0,3 ml) se le añadió una solución de anhídrido trifluoroacético (23,2 mg, 0,11 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (0,2 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el Ejemplo 10 (19 mg, 58 %) en forma de un sólido de color blanco. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>F<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 593,44, encontrado [M+H]  
10 594,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, , CD<sub>3</sub>OD) δ 1,97 - 2,11 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 2,34 - 2,44 (m, 2 H), 3,64 - 3,88 (m, 2 H), 4,08 (t, *J* = 6,05 Hz, 2 H), 6,98 (d, *J* = 8,25 Hz, 2 H), 7,03 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 7,16 (d, *J* = 8,25 Hz, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H).

15 Ejemplo 11. (Referencia) 6-metil-2-oxo-4-*p*-tolil-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-*N*-(4-(trifluorometoxi)-fenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxamida

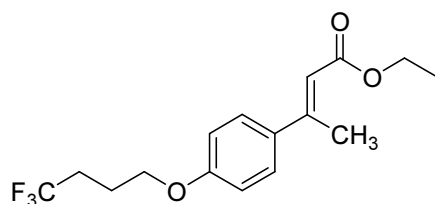


20 Intermedio 11A. 1-bromo-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)benceno



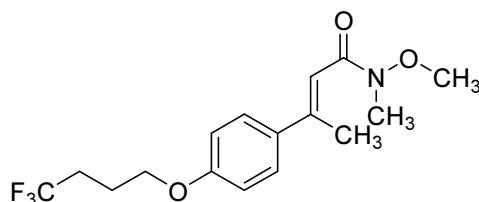
25 A una solución de 4-bromofenol (2,2 g, 12,7 mmol) y 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano (2,4 g, 12,7 mmol) en DMF anhidro (15 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,5 g, 25,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (120 ml), y los sólidos se retiraron mediante filtración. El filtrado se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio 11A (3,05 g, 85 %) en forma de un aceite incoloro.

30 Intermedio 11B. 3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)but-2-enoato de (*E*)-etilo



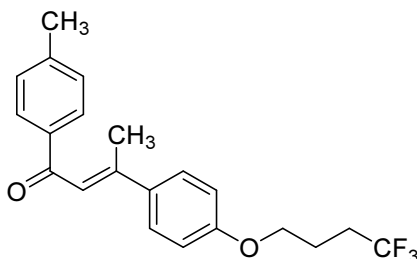
Se colocaron el Intermedio 11A (2,81 g, 9,93 mmol), but-2-enoato de (*E*)-etilo (1,25 g, 10,9 mmol), acetato de paladio (II) (0,11 g, 0,5 mmol), cloruro de tetraetilamonio (1,65 g, 9,9 mmol), *N*-ciclohexil-*N*-metilciclohexanamina (2,91 g, 14,9 mmol) y dimetilacetamida (30 ml) en un vial secado al horno y se rociaron con argón durante 5 min. El vial se cerró herméticamente, y la reacción se calentó a 110 °C durante 6 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (75 ml), se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluida con EtOAc en hexanos para proporcionar el Intermedio 11B (1,81 g, 49 %) en forma de un aceite incoloro. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 316,32, encontrado [M+H] 317,2.

10 Intermedio 11C. (*E*)-*N*-metoxi-*N*-metil-3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)but-2-enamida



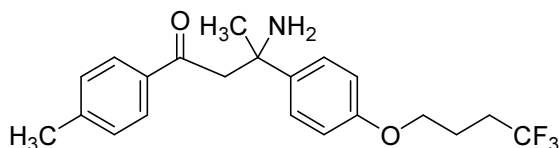
15 Una solución del Intermedio 11B (2,67 g, 8,44 mmol) y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,65 g, 16,9 mmol) en THF anhidro (35 ml) se enfrió a -61 °C (CHCl<sub>3</sub>/hielo seco) en una atmósfera de Ar. A esta solución se le añadió cloruro de isopropilmagnesio 0,5 M (16,9 ml, 33,8 mmol) en THF lentamente mediante una jeringa. La reacción se agitó a -61 °C durante 1,5 h, se calentó a -20 °C (NaCl acuoso saturado/hielo) y se agitó durante 40 min; después se calentó a 0 °C y se agitó durante 20 min. La reacción se vertió en 10 ml de NH<sub>4</sub>C acuoso saturado y 12 ml de agua, y después se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos para proporcionar el Intermedio 11C (1,62 g, 58 %) en forma de un aceite de color marrón claro. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> 331,33, encontrado [M+H] 332,2.

25 Intermedio 11D. (*E*)-1-*p*-tolil-3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)but-2-en-1-ona



30 A una solución del Intermedio 11C (1,62 g, 4,89 mmol) en THF anhidro (25 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota bromuro de *p*-tolilmagnesio 0,5 M en éter (25 ml, 12,5 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 40 min, después se calentó gradualmente a temperatura ambiente. La reacción se vertió en NH<sub>4</sub>C acuoso saturado y agua 1:1 (60 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluida con EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio 11D (1,34 g, 76 %) en forma de un sólido de color marrón claro. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 362,39, encontrado [M+H] 363,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,01 - 2,11 (m, 2 H), 2,29 - 2,37 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H), 4,07 (t, *J* = 6,05 Hz, 2 H), 6,92 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 7,23 - 7,34 (m, *J* = 8,25 Hz, 2 H), 7,55 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 7,90 (d, *J* = 8,25 Hz, 2 H).

Intermedio 11E. 3-amino-1-*p*-tolil-3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butan-1-ona



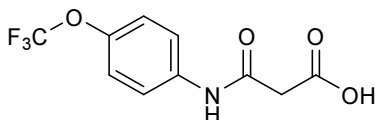
40 Se hizo burbujear amoníaco en una solución del Intermedio 11D (1,34 mg, 0,64 mmol) en EtOH (20 ml) y DMSO (12 ml) durante 10 min a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en un recipiente a presión cerrado herméticamente. La HPLC analítica mostró que la reacción había progresado solo aproximadamente al 10 %.

45 La mezcla se enfrió a -15 °C, después se hizo burbujear amoníaco durante 7 min. El recipiente se cerró



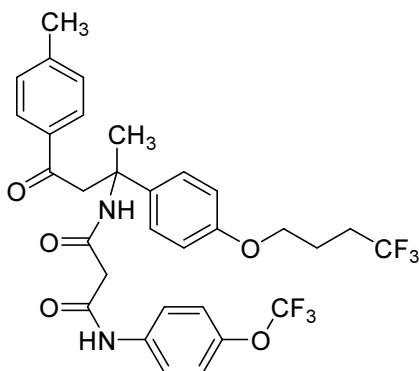
herméticamente, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La HPLC analítica mostró que la reacción estaba completa aproximadamente al 25-30 %. La mezcla se diluyó con EtOAc (75 ml), se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el Intermedio 11E (281 mg, 20 %) en forma de un aceite de color marrón claro. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> 379,42, encontrado [M+H] 380,3.

Intermedio 11F. Ácido 3-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)fenilamino)propanoico



10 Mediante la aplicación secuencial de los procedimientos para los Intermedios 6A y 6B, se convirtió 4-trifluorometoxianilina (2,3 g, 13 mmol) en el Intermedio 11F (2,8 g, 11 mmol), que se aisló en forma de un sólido de color blanco. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> 263,17, encontrado [M+H] 264,1.

15 Intermedio 11G. N<sup>1</sup>-(4-oxo-4-*p*-tolil-2-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butan-2-il)-N<sup>3</sup>-(4-(trifluorometoxi)-fenil)malonamida

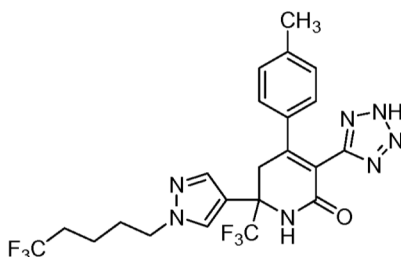


20 A una solución del Intermedio 11F (41,6 mg, 0,158 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (0,6 ml) se le añadió PPh<sub>3</sub> (124 mg, 0,474 mmol) seguido de la adición gota a gota de tricloroacetronitrilo (27,4 mg, 0,19 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Al cloruro de ácido recién preparado se le añadió una solución del Intermedio 11E (20 mg, 0,053 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (0,3 ml) seguido de piridina (19 µl, 0,237 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró al vacío. El producto se purificó mediante HPLC preparativa (MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA) para proporcionar el Intermedio 11G (11 mg, 33 %) en forma de un sólido de color marrón. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 624,57, encontrado [M+H] 625,4.

### Ejemplo 11

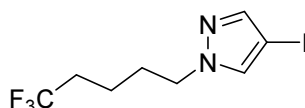
30 A una solución del Intermedio 11G (11 mg, 0,018 mmol) en MeOH (0,8 ml) se le añadió piperidina (15 µl). La reacción se agitó a 75 °C durante 1,5 h. El producto se aisló mediante HPLC preparativa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA) para proporcionar el Ejemplo 11 (5,2 mg, 44 %) en forma de un sólido de color marrón. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 606,56, encontrado [M+H] 607,4. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,68 (s, 3 H), 1,95 - 2,07 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 2,30 - 2,41 (m, 2 H), 3,11 - 3,26 (m, 2 H), 4,03 (t, J = 6,05 Hz, 2 H), 6,91 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 7,08 - 7,18 (m, 4 H), 7,22 (d, J = 8,25 Hz, 2 H), 7,38 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 7,45 (d, J = 8,80 Hz, 2 H).

35 Ejemplo 12. (Referencia) 3-(2*H*-tetrazol-5-il)-4-*p*-tolil-6-(trifluorometil)-6-(1-(5,5,5-trifluoropentil)-1*H*-pirazol-4-il)-5,6-dihidropiridin-2(1*H*)-ona



40

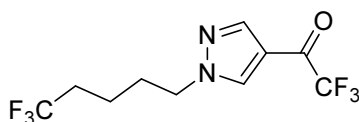
## Intermedio 12A. 4-iodo-1-(5,5,5-trifluoropentil)-1H-pirazol



- 5 A una solución agitada de 4-yodo-1H-pirazol (337 mg, 1,737 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (104 mg, 2,61 mmol). Después de 30 min, se añadió 5-bromo-1,1,1-trifluoropentano (427 mg, 2,085 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron hexano:éter 3:1 y agua. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (24 g de gel de sílice, eluido con 0-60 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el
- 10 producto deseado (460 mg, 83 %) en forma de un aceite transparente. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>2</sub> 318,0, encontrado [M+H] 319,0. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 4,12 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,00 - 2,15 (m, 2 H), 1,85 - 1,96 (m, 2 H), 1,47 - 1,61 (m, 2 H).

## Intermedio 12B. 2,2,2-trifluoro-1-(1-(5,5,5-trifluoropentil)-1H-pirazol-4-il)etanona

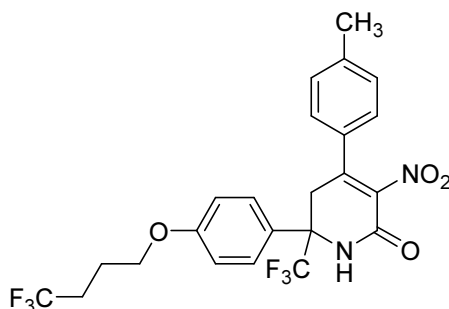
15



- A una solución agitada del Intermedio 12A (460 mg, 1,446 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (0,795 ml, 1,591 mmol) rápidamente. Después de 30 min, se añadieron 0,25 eq. adicionales de *i*PrMgCl y, después de 30 min, la mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió 2,2,2-trifluoro-1-(piperidin-1-il)etanona (288 mg, 1,591 mmol) rápidamente, y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>C acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NH<sub>4</sub>C acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g de gel de sílice, eluido con 0-100 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (265 mg, 64 %) en forma de un aceite transparente. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (s, 2 H), 4,22 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 2,07 - 2,20 (m, 2 H), 1,98 - 2,05 (m, 2 H), 1,55 - 1,65 (m, 2 H).
- 20
- 25

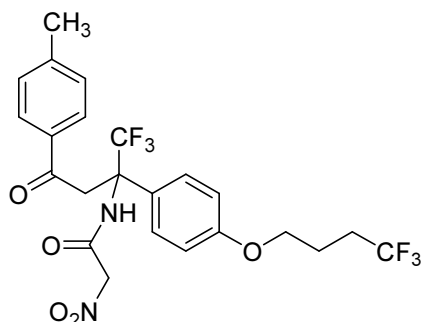
## Ejemplo 12

- 30 El Ejemplo 12 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 2, reemplazando el Intermedio 2C por el Intermedio 12B. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>7</sub>O 513,2, encontrado [M+H] 514,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,54 - 7,59 (m, 1 H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,16 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,58 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 3,39 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,02 - 2,17 (m, 2 H), 1,93 (quin, J = 7,4 Hz, 2 H), 1,46 - 1,55 (m, 2 H).
- 35

Ejemplo 13. (Referencia) 3-nitro-4-*p*-tolil-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona

40

Intermedio 13A. 2-nitro-*N*-(1,1,1-trifluoro-4-oxo-4-*p*-tolil-2-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butan-2-il)-acetamida

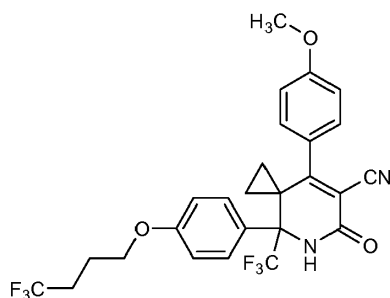


- 5 A una solución del Intermedio 2F (130 mg, 0,3 mmol) en THF anhidro (1 ml) a 0 °C se le añadió DCC (204 mg, 0,99 mmol) seguido de una solución de ácido 2-nitroacético (104 mg, 0,99 mmol) en THF anhidro (0,5 ml) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se calentó a 70 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (3 ml). Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluida con EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio 13A (129 mg, 83 %) en forma de un aceite de color marrón. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 520,42, encontrado [M+H] 521,1.

### Ejemplo 13

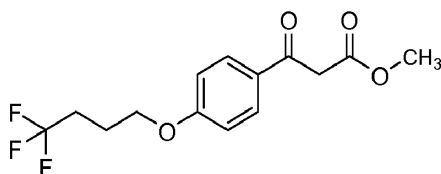
- 15 A una solución del Intermedio 13A (126 mg, 0,24 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió piperidina (35 µl). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 1,5 h. El producto se aisló mediante HPLC preparativa (MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA) para proporcionar el Ejemplo 13 (21 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 502,41, encontrado [M+H] 503,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, , CD<sub>3</sub>OD) δ 1,98 - 2,08 (m, 2 H), 2,28 - 2,45 (m, 5 H), 3,58 (d, *J* = 17,60 Hz, 1 H), 3,76 (d, *J* = 17,60 Hz, 1 H), 4,08 (t, *J* = 6,05 Hz, 2 H), 7,02 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 7,12 - 7,19 (m, 2 H), 7,22 - 7,30 (m, 2 H), 7,53 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H).

Ejemplo 14. 8-(4-Metoxifenil)-6-oxo-4-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi) fenil)-4-(trifluoro-metil)-5-azaspiro [2.5] oct-7- eno-7- carbonitrilo



25

Intermedio 14A. 3-oxo-3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi) fenil) propanoato de metilo

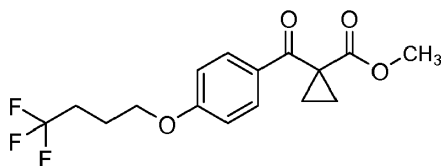


30

- A una solución de 3-(4-hidroxifenil)-3-oxopropanoato de metilo (7,8 g, 40,2 mmol) y 4,4,4-trifluorobutan-1-ol (5,15 g, 40,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (201 ml) a 0 °C se añadió trifenilfosfina (12,6 g, 48,2 mmol). La mezcla se agitó durante unos minutos y luego se añadió DIAD (9,37 ml, 48,2 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. La reacción se cargó directamente en una columna de gel de sílice de 300 g y se eluyó con EtOAc en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar el Intermedio 14A (9,9 g, 80%) como un sólido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,03 - 2,13 (m, 2 H), 2,26 - 2,39 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,96 (s, 2 H), 4,09 (t, *J* = 6,05 Hz, 2 H), 6,92 - 6,96 (m, 2 H), 7,86 - 7,97 (m, 2 H).

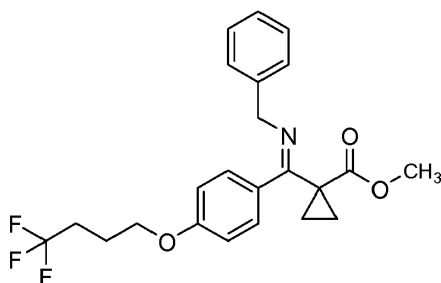
40

Intermedio 14B. 1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi) benzoil)ciclopropanocarboxilato de metilo



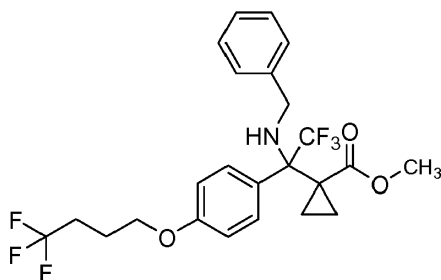
- 5 A una solución del Intermedio 14A (6,0 g, 19,7 mmol) en DMF (197 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  (8,18 g, 59,2 mmol) seguido de 1,2-dibromoetano (2,6 ml, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se redujo en volumen al vacío, luego se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución 1:1 de NaCl acuoso saturado y agua, se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y se concentró. El producto se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (220 g de gel de sílice, se eluyó con EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio 14B (4,2 g, 61 %) en forma de un aceite incoloro. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,45 - 1,49 (m, 2 H), 1,56 - 1,61 (m, 2 H), 2,03 - 2,14 (m, 2 H), 2,26 - 2,39 (m, 2 H), 3,60 (s, 3 H), 4,09 (t,  $J = 6,05$  Hz, 2 H), 6,90 - 6,94 (m, 2 H), 7,86 - 7,93 (m, 2 H).

Intermedio 14C. 1-((bencilimino)(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)metil)ciclopropanocarboxilato de metilo



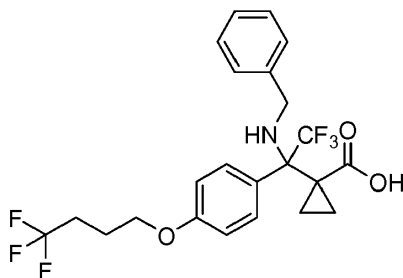
- 15 A una solución del Intermedio 14B (4,2 g, 13 mmol) y bencilamina (5,5 ml, 50 mmol) en éter dietílico (63 ml) a  $0^\circ C$ , se añadió  $TiCl_4$  1,0 M en  $CH_2Cl_2$  (7,6 ml, 7,5 mmol). La reacción se agitó a  $0^\circ C$  durante unos minutos, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se añadió Celite® a la reacción y los sólidos se eliminaron mediante filtración a través de un lecho de Celite®. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (120 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio 14C (4,6 g, 83 %) como un aceite incoloro. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,82 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,42 - 7,38 (m, 2H), 7,34 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 6,87 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,04 (t,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,39 - 2,26 (m, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 2H), 1,78 - 1,72 (m, 2H), 1,11 (d,  $J = 3,3$  Hz, 2H),

25 Intermedio 14D. 1-(1-(bencilamino)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)etil)-ciclopropano carboxilato



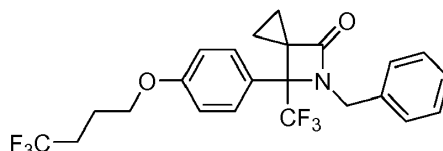
- 30 A una solución de Intermedio 14C (4,6 g, 11 mmol) en acetonitrilo (22 ml) y DMF (2,6 ml, 33 mmol) a  $0^\circ C$  se añadió TFA puro (1,1 ml, 13,7 mmol) seguido de fluoruro de hidrógeno potásico (0,64 g, 8,2 mmol). La reacción se agitó durante aproximadamente 5 min, luego se añadió trimetil(trifluorometil)silano (2,4 ml, 16,4 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se añadió  $NaHCO_3$  acuoso saturado a la reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (220 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio 14D (1,8 g, 31 %) como un aceite. LCMS anal. calc. para  $C_{24}H_{25}F_6NO_3$  489,45, encontrado  $[M + H]$  490,1.

Intermedio 14E. Ácido 1-(1-(bencilamino)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)etil)-ciclopropanocarboxílico



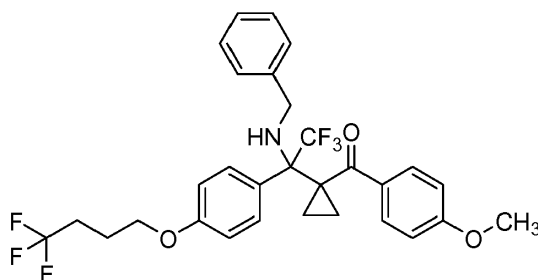
- 5 A una solución, se añadió yoduro de litio (1,53 g, 11,4 mmol) al intermedio 14D (558 mg, 1,140 mmol) en piridina (5,7 ml). La reacción se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se hizo ácida con HCl 1 N y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 14E (506 mg, 84 %) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS anal. calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>3</sub> 475,42, encontrado [M + H] 476,2.

Intermedio 14F. 5-Bencil-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5-azaspiro[2.3]-hexan-4-ona



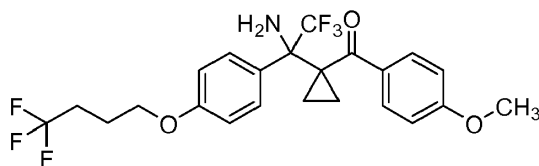
- 15 A una solución de Intermedio 14E (506 mg, 1,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,12 ml, 2,2 mmol) seguido por varias gotas de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de gel de sílice, se eluyó con EtOAc en hexanos) para proporcionar el Intermedio 14F (389 mg, 72 %) como un aceite amarillo. LCMS anal. calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>2</sub> 457,41, encontrado [M + H] 458,2.

Intermedio 14G. (1-(1-(Bencilamino)-2,2,2-trifluoro-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)etil)-ciclopropil)-(4-metoxifenil) metanona



- 25 Los giros de magnesio (130 mg, 5,4 mmol) se suspendieron en THF anhidro (13 ml). Se añadió 4-bromoanisol (1 g, 670 µl, 5,4 mmol) seguido de unas pocas gotas de 1,2-dibromoetano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, después de lo cual se disolvió la mayor parte del magnesio. La reacción se calentó a 50 °C durante 30 min, luego se enfrió a temperatura ambiente. La concentración final del reactivo de Grignard fue de 0,4 M, suponiendo una conversión completa. A una solución fría (-40 °C) de Intermedio 14F (200 mg, 0,44 mmol) en THF (4,4 ml) se añadió el reactivo de Grignard recién preparado. La reacción se calentó de -40 °C a temperatura ambiente, luego se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto se aisló utilizando HPLC preparativa (MeOH / H<sub>2</sub>O / TFA). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se redujeron en volumen al vacío. La solución acuosa resultante se hizo básica con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el Intermedio 14G (6,1 mg, 2,5 %). LCMS anal. calc. para C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>3</sub> 565,55, encontrado [M + H] 566,3.

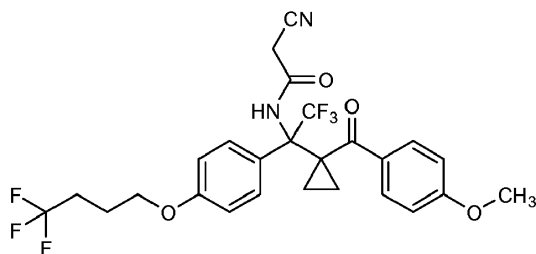
Intermedio 14H. (1-(1-amino-2,2,2-trifluoro-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)etil)ciclopropil)(4-metoxi-fenil) metanona



- 5 A una solución de Intermedio 14G (6 mg, 10.6  $\mu$ mol) en MeOH (1 ml) que contenía 4,4% de ácido fórmico se añadió paladio al 10% sobre carbono (2 mg, 2  $\mu$ mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se filtró a través de Celite®. El filtrado se hizo básico con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y luego se evaporó para eliminar el MeOH. El residuo acuoso se diluyó con NaCl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron sobre C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>3</sub> 475,42, encontrado [M + H] 476,2.

Intermedio 14I. 2-ciano-N-(2,2,2-trifluoro-1-(1-(4-metoxibenzoil) ciclopropil)-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)-fenil)etil)acetamida

15

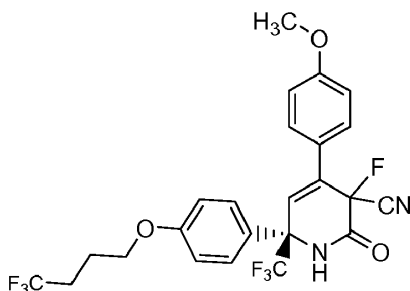


- 20 A una solución de ácido 2-cianoacético (320 mg, 3,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9,1 ml) se añadió cloruro de oxalilo (523 mg, 360  $\mu$ l, 4,1 mmol) seguido por unas pocas gotas de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La concentración final de cloruro de 2-cianoacetilo fue de 0,4 M, suponiendo una conversión completa. A una solución de Intermedio 14H (4 mg, 8,4  $\mu$ mol) y piridina (2,0  $\mu$ l, 0,025 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100  $\mu$ l) a 0 °C, se añadió cloruro de 2-cianoacetilo 0,4 M recién preparado en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,032 ml, 0,013 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se detuvo con una gota de MeOH, se diluyó con EtOAc y se lavó con 1:1 de NaCl acuoso saturado y agua, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el Intermedio 14I (7 mg, 153 %), que se usó en la siguiente etapasin más purificación. LCMS anal. calc. para C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 542,47, encontrado [M + H] 543,3.

Ejemplo 14

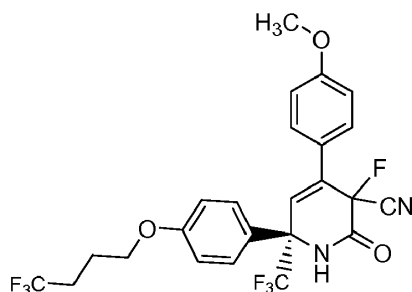
- 30 A una solución del Intermedio 14I (7 mg, 0,013 mmol) en EtOH (2 ml) se añadió un 25 % p / p de metóxido de sodio (0,015 ml, 0,065 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se hizo ácida con unas pocas gotas de HCl acuoso 1 N y luego se concentró. El producto se aisló mediante HPLC preparativa (MeOH / H<sub>2</sub>O/TFA). La fracción que contenía el producto se redujo en volumen al vacío, se hizo básica con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el Ejemplo 14 (2,9 mg, 42 %). LCMS anal. calc. para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 524,46, encontrado [M + H] 525,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  0,65 (t, J = 8,80 Hz, 2 H), 1,18 - 1,25 (m, 2 H), 1,99 - 2,08 (m, 2 H), 2,31 - 2,43 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,09 (t, J = 6,05 Hz, 2 H), 7,03 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 7,06 (br, s., 2 H), 7,23 (br s., 2 H), 7,58 (d, J = 9,35 Hz, 2 H).

- 40 Ejemplos 15-1 y Ejemplo 15-2. 3-Fluoro-4-(4-metoxifenil)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo



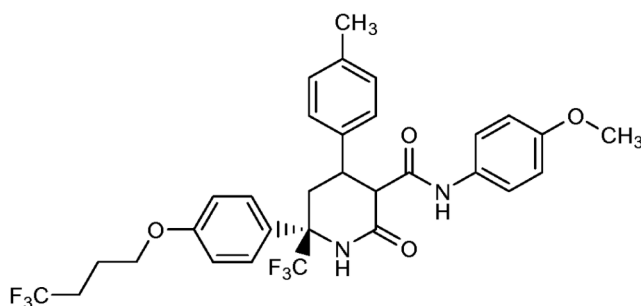
A una solución del Ejemplo 77 (70 mg, 0,140 mmol) en DMF (1,4 ml) se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (30 mg, 0,28 mmol) seguido de 1-fluoro-4-hidroxi-1,4-diazoniabicyclo [2,2, 2] octano-bis-(tetrafluoroborato) (196 mg, 0,28 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (MeOH /  $\text{H}_2\text{O}$ /TFA) para producir el producto (44 mg, 61 %) en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros. Los dos diastereoisómeros se separaron mediante el método de SFC quiral preparativo para proporcionar el Ejemplo 15-1 (14,6 mg, 20 %) y el Ejemplo 15-2 (17,2 mg, 23 %). Datos para el Ejemplo 15-1: LCMS Anal. Calc. Para  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_3$  516,41, encontrado [M + H] 517,2. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,00 - 2,08 (m, 2 H), 2,32 - 2,44 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,10 (t,  $J = 6,05$  Hz, 2 H), 6,92 (d,  $J = 1,10$  Hz, 1 H), 7,02 (d,  $J = 8,80$  Hz, 2 H), 7,07 (d,  $J = 9,35$  Hz, 2 H), 7,50 (d,  $J = 8,25$  Hz, 2 H), 7,57 (d,  $J = 8,80$  Hz, 2 H). HPLC quiral analítica método B: RT = 3,23 min, 99 % ee. Datos para el Ejemplo 15-2: LCMS Anal. Calc. Para  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_3$  516,41, encontrado [M + H] 517,2. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,00 - 2,08 (m, 2 H), 2,32-2,44 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 4,10 (t,  $J = 6,05$  Hz, 2 H), 6,92 (d,  $J = 1,10$  Hz, 1 H), 7,02 (d,  $J = 8,80$  Hz, 2 H), 7,07 (d,  $J = 9,35$  Hz, 2 H), 7,50 (d,  $J = 8,25$  Hz, 2 H), 7,57 (d,  $J = 8,80$  Hz, 2 H), HPLC quiral analítica método B: RT = 4,84 min, 99 % de ee.

Ejemplos 15-3 y Ejemplo 15-4. 3-Fluoro-4-(4-metoxifenil)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo



La aplicación del método descrito para el Ejemplo 15-1 y el Ejemplo 15-2 proporcionó el Ejemplo 15-3 (4,6 mg, 43 %) y el Ejemplo 15-4 (4,6 mg, 43 %) del isómero R del Ejemplo 65 (10 mg, 0,02 mmol). Datos para el Ejemplo 15-3: LCMS Anal. Calc. Para  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_3$  516,41, encontrada [M + H] 517,1. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,00 - 2,08 (m, 2 H) 2,31 - 2,44 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,10 (t,  $J = 6,05$  Hz, 2 H) 6,92 (d,  $J = 1,65$  Hz, 1 H) 7,02 (d,  $J = 8,80$  Hz, 2 H) 7,07 (d,  $J = 8,80$  Hz, 2 H) 7,50 (d,  $J = 8,25$  Hz, 2 H) 7,57 (d,  $J = 8,80$  Hz, 2 H). HPLC quiral analítica método B: RT = 5,13 min, 99 % de ee. Datos para el Ejemplo 15-4: LCMS Anal. Calc. Para  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}_3$  516,41, encontrada [M + H] 517,1, RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,99 - 2,07 (m, 2 H) 2,30 - 2,43 (m, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,09 (t,  $J = 6,05$  Hz, 2 H) 6,78 (s, 1 H) 7,02 (d,  $J = 8,80$  Hz, 2 H) 7,05 (d,  $J = 9,35$  Hz, 2 H) 7,54 (dd,  $J = 8,25, 4,95$  Hz, 4 H). HPLC quiral analítica método B: RT = 5,13 min, 99 % ee.

Ejemplo 16-1 (Referencia) y Ejemplo 16-2 (Referencia). *N*-(4-metoxifenil)-2-oxo-4-*p*-tolil-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)piperidin-3-carboxamida



A una solución del Ejemplo 6-2 (90 mg, 0,15 mol) en MeOH (2 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (5 mg). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (50 psi (344,74 MPa)) durante la noche. Se añadió paladio sobre carbono adicional (5 mg), y la reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno (50 psi (344,74 MPa)) durante 1 h adicional. El catalizador se retiró mediante filtración a través de un lecho de Celite® y la solución se concentró al vacío. Los productos se separaron parcialmente mediante HPLC preparativa ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ ). Las fracciones que contenían los dos productos se combinaron y se separaron mediante el método D de HPLC quiral para proporcionar el Ejemplo 16-1 y el Ejemplo 16-2. Datos para el Ejemplo 16-1: Análisis por CLEM. Calc. para  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$  608,57, encontrado [M+H] 609,2. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,97 - 2,14 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 2,32 - 2,46 (m, 2 H), 2,54 - 2,69 (m, 2 H), 3,17 (td,  $J = 11,82, 3,85$  Hz, 1 H), 3,60 (d,  $J = 11,54$  Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 4,10 (t,  $J = 6,05$  Hz, 2 H), 6,76 (d,  $J = 8,79$  Hz, 2 H), 6,99 - 7,12 (m, 6 H), 7,13 - 7,23 (m, 2 H), 7,55 (d,  $J = 8,79$  Hz, 2 H). Método D de HPLC analítica quiral, TR = 6,75 min, 99 % de ee. Datos para el Ejemplo 16-2: Análisis por CLEM. Calc. para  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$  608,57,

encontrado [M+H] 609,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, , CD<sub>3</sub>OD) δ 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 7,19 - 7,15 (m, 2H), 7,14 - 7,10 (m, 2H), 7,02 - 6,97 (m, 2H), 6,81 - 6,75 (m, 2H), 4,07 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,60 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 14,8, 3,3 Hz, 1H), 2,45 - 2,32 (m, 2H), 2,31 (dd, 1H, superposiciones con pico a δ 2,27), 2,27 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 2H). Método D de HPLC preparativa quirál: TR = 10,9 min, 99 % de ee.

5 Los ejemplos 17-101 expresados por la Fórmula (IIa), a menos que se indique en la tabla, pueden ser fabricados por un experto en la materia mediante la aplicación apropiada de los procedimientos descritos para los Ejemplos 1-16. R<sup>11</sup> a R<sup>15</sup> son hidrógeno, a menos que se indique en la tabla.

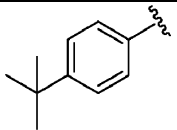
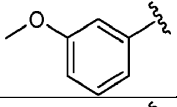
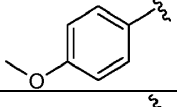
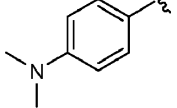
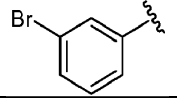
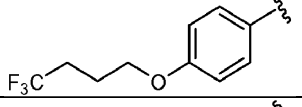
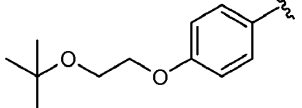
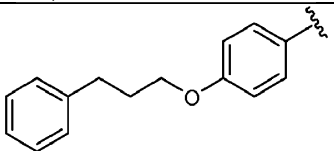
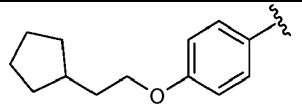
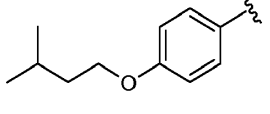
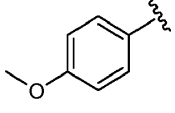
10

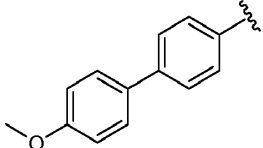
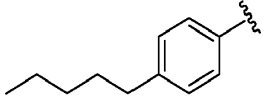
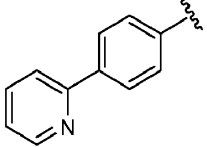
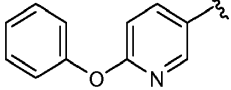
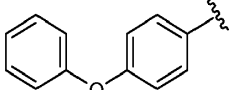
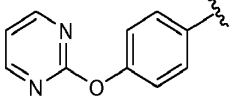
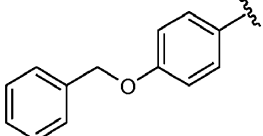
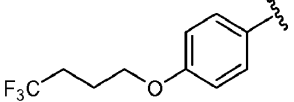
Tabla 2

(IIa)

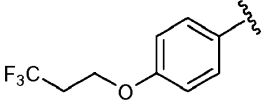
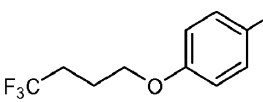
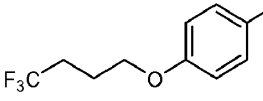
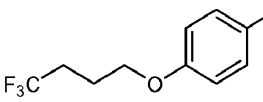
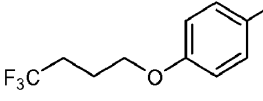
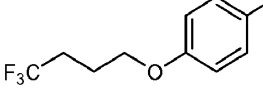
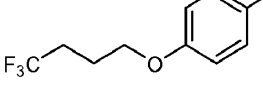
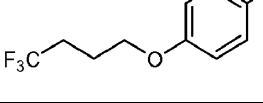
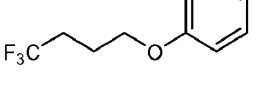
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>11</sup> -R <sup>15</sup>	[M+H]	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOD)
17 Rac		CH <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = morfolina	459,2*	
18 Rac		CH <sub>3</sub>	CN	R <sup>12</sup> = CH <sub>3</sub> R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	345,1*	
19 Rac		CH <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	377,2*	
20 Rac		CH <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = <i>t</i> -Bu	401,2*	
22 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	371,2	
23 Rac		CH <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	331,3	
24 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	391,1	
25 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	375,2	
26 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	393,2	
27 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	375,2	

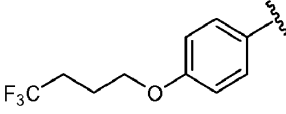
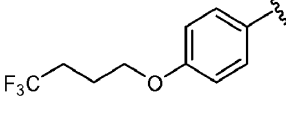
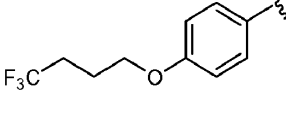
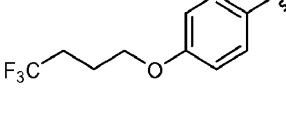
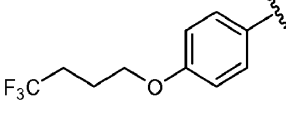
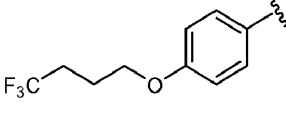
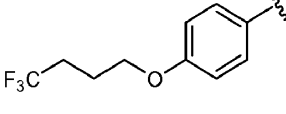
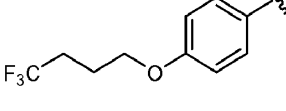


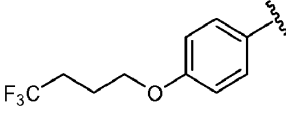
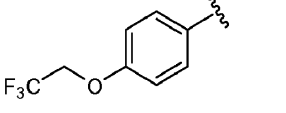
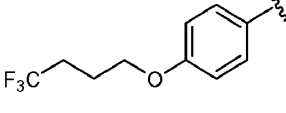
28 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	413,3	
29 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>12</sup> = CH <sub>3</sub>	387,2	
30 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	387,2	
31 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	400,2	
32 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	435,2	
33 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	483,3	7,70 Hz, 2 H) 7,40 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2 H) 7,47 (d, <i>J</i> = 7,70 Hz, 2 H) 7,64 (br, s., 1 H).
34 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	471,4 [M-H] <sup>-</sup>	
35 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	491,3	2,06 - 2,18 (m, 2 H) 2,41 (s, 3 H) 2,81 (t, <i>J</i> = 7,70 Hz, 2 H) 3,45 - 3,68 (m, 2 H) 3,97 (t, <i>J</i> = 6,32 Hz, 2 H) 6,55 (s, 1 H) 6,93 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2 H) 7,21 (d, <i>J</i> = 7,15 Hz, 3 H) 7,25-7,31 (m, 4 H) 7,37 (d, <i>J</i> = 8,25 Hz, 2 H) 7,45 (d, <i>J</i> = 8,25 Hz, 2 H).
36 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	469,3	1,16 (dd, <i>J</i> = 12,10, 8,25 Hz, 2 H) 1,54 (dd, <i>J</i> = 7,42, 4,67 Hz, 2 H) 1,60 - 1,70 (m, 2 H) 1,81 (q, <i>J</i> = 6,60 Hz, 4 H) 1,96 (m, <i>J</i> = 7,70 Hz, 1H) 2,41 (s, 3 H) 3,45 - 3,64 (m, 2 H) 3,98 (t, <i>J</i> = 6,60 Hz, 2 H) 6,50 (s, 1 H) 6,94 (d, <i>J</i> = 9,35 Hz, 2 H) 7,23 - 7,32 (m, 2 H) 7,37 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2 H) 7,44 (d, <i>J</i> = 8,25 Hz, 2 H).
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>11</sup> -R <sup>15</sup>	[M+H] <sup>+</sup>	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, MeOD)
37 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	443,3	
39 S- isómero		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	387,2	

40 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	463,2	
Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>11</sup> -R <sup>15</sup>	[M+H]	<sup>1</sup> HNMR (400 MHz, MeOD)
42 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	427,4	0,85 - 0,96 (m, 3 H) 1,33 (d, J = 2,75 Hz, 4 H) 1,47 - 1,69 (m, 4 H) 2,41 (s, 3 H) 2,56 - 2,67 (m, 2 H) 3,45 - 3,66 (m, 2 H) 6,46 (br, s., 1 H) 7,20 - 7,31 (m, 4 H) 7,37 (d, J = 7,15 Hz, 2 H) 7,45 (d, J = 6,60 Hz, 2 H).
43 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	434,3	
44 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	450,3	
45 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	449,3	
46 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	451,3	
47 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	463,3	
53 S- isómero		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	483,2	1,93 - 2,09 (m, 2 H) 2,27 - 2,38 (m, 2 H) 2,40 (s, 3 H) 3,62 - 3,78 (m, 2 H) 4,06 (t, J = 6,05 Hz, 2 H) 7,00 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,33 (d, J = 7,70 Hz, 2 H) 7,44 - 7,58 (m, 4 H).

ES 2 699 905 T3

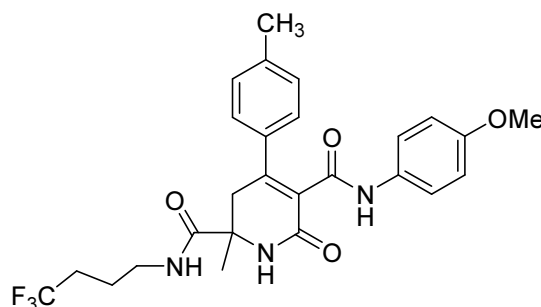
63 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	469,1	2,40 (s, 3 H) 2,63 - 2,75 (m, 2 H) 3,65 - 3,77 (m, 2 H) 4,24 (t, J = 6,05 Hz, 2 H) 7,01 (d, J = 9,35 Hz, 2 H) 7,33 (d, J = 7,70 Hz, 2 H) 7,50 (d, J = 8,25 Hz, 2 H) 7,54 (d, J = 8,80 Hz, 2 H).
64 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>12</sup> = OCH <sub>3</sub>	499,2	
65 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = OCH <sub>3</sub>	499,2	1,95 - 2,07 (m, 2 H) 2,29 - 2,43 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,92 (d, J = 16,51 Hz, 1 H) 4,06 (t, J = 6,05 Hz, 2 H) 4,55 (d, J = 16,23 Hz, 1 H) 6,96 (d, J = 9,08 Hz, 2 H) 7,01 (d, J = 8,80 Hz, 2 H) 7,52 (d, J = 9,08 Hz, 2 H) 7,97 (d, J = 9,08 Hz, 2 H)
66 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CN	494,2	
67 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>11</sup> = F	487,2	
68 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>12</sup> = Cl	503,2	
69 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>12</sup> = CN	494,2	
71 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	all H	469,2	
72 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = Cl	503,1	

73 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>12</sup> and R <sup>13</sup>	519,2	8,15 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 2H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 5H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 4,07 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 3,85 (ABq, <i>J</i> = 18,1 Hz, 2H), 2,42 - 2,29 (m, 2H), 2,06 - 1,98 (m, 2H)
74 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = F	487,2	
75 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CF <sub>3</sub>	537,2	
76 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>12</sup> = CH <sub>3</sub>	483,2	
77 S- isómero		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = OCH <sub>3</sub>	499,2	1,97-2,06 (m, 2 H) 2,27-2,42 (m, 2 H) 3,66 (d, <i>J</i> = 17,90 Hz, 1 H) 3,75 (d, <i>J</i> = 17,90 Hz, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 4,06 (t, <i>J</i> = 6,05 Hz, 2 H) 6,96 - 7,02 (m, 2 H) 7,03 - 7,08 (m, 2 H) 7,52 (d, <i>J</i> = 8,80 Hz, 2 H) 7,61 - 7,68 (m, 2 H)
78 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = OCHF <sub>2</sub>	535,1	7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,96 (t, <i>J</i> = 73,5 Hz, 1 H), 4,07 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 2,44 - 2,30 (m, 2H), 2,07 - 1,97 (m, 2H)
79 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = OCF <sub>3</sub>	553,1	
80 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	513,2	

81 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sub>11</sub> =F R <sup>13</sup> OCH <sub>3</sub> =	517,2	7,51 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 7,36 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 6,91 - 6,83 (m, 2H), 4,08 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,46 - 2,29 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 2H)
89 Rac		CF <sub>3</sub>	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	455,1	
91 S- isómero		CF <sub>3</sub>	CN	R <sub>11</sub> = F R <sup>13</sup> OCH <sub>3</sub> =	517,2	7,51 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 2H), 7,36 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 2H), 6,90 - 6,84 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,08 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 2,46 - 2,28 (m, 2H), 2,10 - 1,97 (m, 2H)
*Datos indicados como el peso molecular del compuesto según los resultados de la espectrometría de masas con electropulverización						

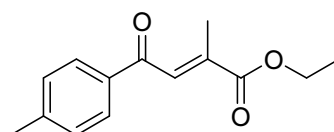
Ejemplo 102. (Referencia) *N*<sup>6</sup>-(4-metoxifenil)-2-metil-6-oxo-4-*p*-tolil-*N*<sup>2</sup>-(4,4,4-trifluorobutil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2,5-dicarboxamida

5



Intermedio 102A. 2-metil-4-oxo-4-*p*-tolilbut-2-enoato de (*E*)-etilo

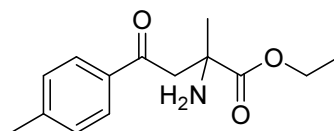
10



Una solución del Intermedio 2D (3,02 g, 7,65 mmol) y 2-oxopropanoato de etilo (0,74 g, 6,37 mmol) en THF (12 ml) en un vial para microondas de 5 ml equipado con un agitador magnético se calentó a 150 °C en condiciones de microondas durante 20 min. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (80 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (1,067 g, 72 %) en forma de un aceite de color amarillo. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> 232,11, encontrado [M+H]<sup>+</sup> 233,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,87 (d, *J* = 8,25 Hz, 2 H), 7,69 (c, *J* = 1,56 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J* = 7,98 Hz, 2 H), 4,30 (c, *J* = 7,15 Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,16 (d, *J* = 1,38 Hz, 3 H), 1,36 (t, *J* = 7,02 Hz, 3 H).

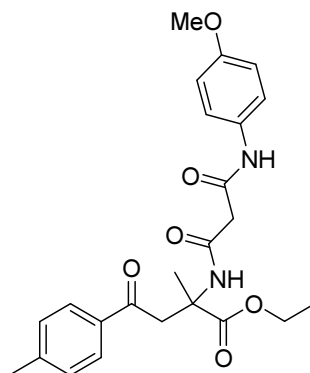
15

20 Intermedio 102B. 2-amino-2-metil-4-oxo-4-*p*-tolilbutanoato de etilo



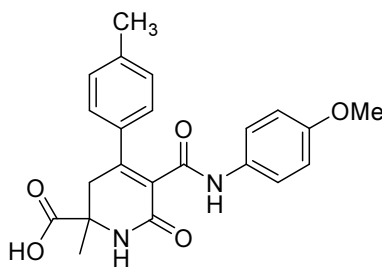
A una solución del Intermedio 102A (1,067 g, 4,59 mmol) en DMSO (20 ml) en atmósfera de argón se le añadió NH<sub>4</sub>OH (18,04 ml, 271 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó secuencialmente con agua (40 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. El aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (120 g de gel de sílice) para proporcionar el producto deseado (0,632 g, 55 %) en forma de un aceite transparente. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> 249,14, encontrado [M+H]<sup>+</sup> 250,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (d, J = 8,25 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 7,98 Hz, 2 H), 4,14 (dd, J = 7,15, 2,75 Hz, 2 H), 3,65 (d, J = 17,61 Hz, 1 H), 3,20 (d, J = 17,61 Hz, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,18 - 2,27 (m, 2 H), 1,39 (s, 3 H), 1,19 (t, J = 7,01 Hz, 3 H).

Intermedio 102C. 2-(3-(4-metoxifenilamino)-3-oxopropanamido)-2-metil-4-oxo-4-p-tolilbutanoato de etilo



A una solución del Intermedio 6B (0,388 g, 1,855 mmol) en DCM (10 ml) en atmósfera de argón se le añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (0,293 g, 2,192 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió una solución del Intermedio 102B (0,4204 g, 1,686 mmol) en DCM (1,000 ml) seguida de piridina (0,409 ml, 5,06 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un aceite oscuro que se disolvió en EtOAc (15 ml) y se lavó con agua (5 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (80 g de gel de sílice) para proporcionar el producto deseado (0,650 g, 88 %) en forma de un aceite de color naranja. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> 440,19, encontrado [M+H]<sup>+</sup> 441,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (d, J = 8,25 Hz, 2 H), 7,24 (d, J = 7,98 Hz, 2 H), 4,14 (dd, J = 7,15, 2,75 Hz, 2 H), 3,65 (d, J = 17,61 Hz, 1 H), 3,20 (d, J = 17,61 Hz, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,18 - 2,27 (m, 2 H), 1,39 (s, 3 H), 1,19 (t, J = 7,01 Hz, 3 H).

Intermedio 102D. Ácido 5-(4-metoxifenilcarbamoil)-2-metil-6-oxo-4-p-tolil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico



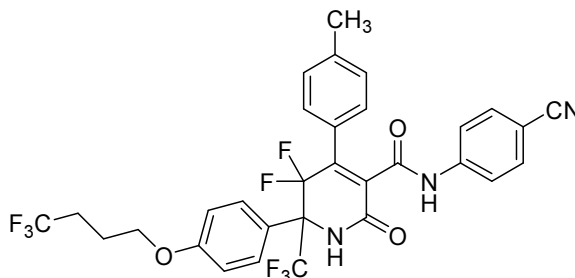
A una solución del Intermedio 102C (0,033 g, 0,075 mmol) en THF (8 ml) y agua (1,600 ml) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (3,77 mg, 0,090 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con AcOH (5 gotas) y se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (3 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado (0,0213 g, 72 %) en forma de un sólido de color blanco. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 394,15, encontrado [M+H]<sup>+</sup> 395,0.

### Ejemplo 102

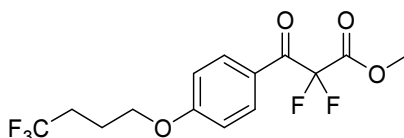
A una solución del Intermedio 102D (0,0213 g, 0,054 mmol) en DCM (2 ml) en atmósfera de argón se le añadieron EDC (0,014 g, 0,076 mmol), HOBT (9,92 mg, 0,065 mmol), 4,4,4-trifluorobutan-1-amina (8,24 mg, 0,065 mmol) y DIEA (0,019 ml, 0,108 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml), y la solución se lavó con agua (2 ml) y salmuera (2 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color naranja que se purificó mediante HPLC preparativa (ACN/H<sub>2</sub>O/TFA) para proporcionar el producto deseado (4,6 mg, 15 %) en forma de un sólido de color

amarillo pálido. Análisis por CLEM. Calc. para  $C_{26}H_{28}F_3N_3O_4$  503,2, encontrado  $[M+H]$  504,1. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,46 (s. a., 1 H), 7,61 (s. a., 1 H), 7,24 - 7,32 (m, 4 H), 7,16 (d,  $J = 7,83$  Hz, 2 H), 6,79 (d,  $J = 8,84$  Hz, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,56 (d,  $J = 17,18$  Hz, 1 H), 3,22 - 3,37 (m, 2 H), 3,14 (s. a., 1 H), 2,73 (d,  $J = 17,18$  Hz, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,00 - 2,15 (m, 2 H), 1,70 - 1,80 (m, 2 H), 1,54 (s, 3 H).

5 **Ejemplo 103.** (Referencia) *N*-(4-cianofenil)-5,5-difluoro-2-oxo-4-*p*-tolil-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxamida

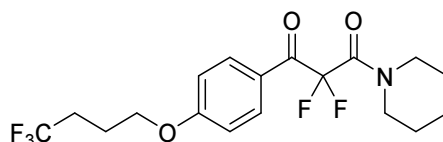


10 Intermedio 103A. 2,2-difluoro-3-oxo-3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)propanoato de metilo



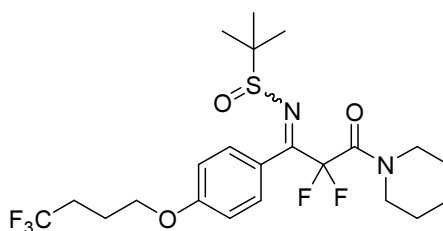
15 A una solución del Intermedio 14A (3 g, 9,86 mmol) y SelectFluor (10,48 g, 29,6 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se le  
añadió hidróxido de tetrabutilamonio metanólico 1 M (19,72 ml, 19,72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 82 °C  
durante 10 min en condiciones de microondas. La reacción se diluyó con ACN y MeOH 1:1 y se filtró aclarando con  
ACN 1:1 en MeOH (50 ml). El filtrado se evaporó a sequedad y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía  
20 en gel de sílice (80 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (2,34 g,  
69 %) en forma de un aceite incoloro transparente. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,08 (d,  $J = 9,08$  Hz, 2 H), 6,98 (d,  $J$   
= 9,08 Hz, 2 H), 4,13 (t,  $J = 6,05$  Hz, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 2,27 - 2,39 (m, 2 H), 2,07 - 2,15 (m, 2 H).

Intermedio 103B. 2,2-difluoro-1-(piperidin-1-il)-3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)propan-1,3-diona



25 Se añadió piperidina (175  $\mu$ l, 1,763 mmol) lentamente al Intermedio 103A (500 mg, 1,470 mmol) a temperatura  
ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con  $CH_2Cl_2$ , se cargó en  
una columna de  $SiO_2$  de 12 g y se eluyó con EtOAc en hexanos. Las fracciones que contenían el producto se  
30 combinaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto (520 mg, 81 %) en forma de un aceite  
transparente. Análisis por CLEM. Calc. para  $C_{18}H_{20}F_5NO_3$  393,14, encontrado  $[M+H]$  394,2. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  
 $\delta$  8,10 (d,  $J = 9,1$  Hz, 2 H), 6,98 - 6,91 (m, 2 H), 4,10 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2 H), 3,61 - 3,56 (m, 2 H), 3,54 - 3,50 (m, 2 H), 2,39  
- 2,26 (m, 2 H), 2,14 - 2,05 (m, 2 H), 1,69 - 1,61 (m, 2 H), 1,60 - 1,51 (m, 4 H).

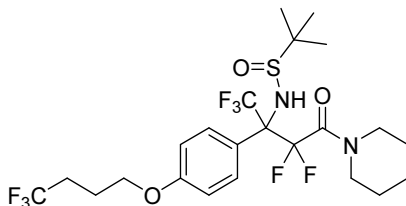
35 Intermedio 103C. *N*-(2,2-difluoro-3-oxo-3-(piperidin-1-il)-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)propiliden)-2-metilpropan-2-sulfinaamida



40 A una solución del Intermedio 103B (1,97 g, 5,01 mmol) y 2-metilpropan-2-sulfinaamida (1,821 g, 15,02 mmol) en THF

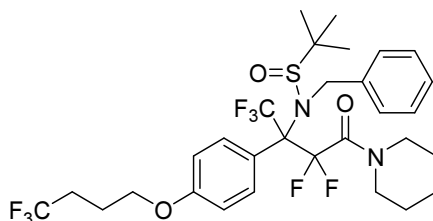
anhidro (25,04 ml) se le añadió Ti(OEt)<sub>4</sub> (5,19 ml, 25,04 mmol). La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en salmuera, se diluyó con EtOAc y se agitó durante 30 min. El óxido de titanio se retiró filtrando a través de un lecho de Celite®. Las capas de filtrado se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante

- 5 cromatografía en gel de sílice (80 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (1,62 g, 59 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 6,95 (d, *J* = 9,08 Hz, 2 H), 4,07 (t, *J* = 6,05 Hz, 2 H), 3,62 - 3,69 (m, 1 H), 3,52 - 3,58 (m, 1 H), 3,39 (t, *J* = 5,09 Hz, 2 H), 2,26 - 2,37 (m, 2 H), 2,05 - 2,11 (m, 2 H), 1,53 - 1,70 (m, 7 H), 1,25 (s, 9 H).
- 10 Intermedio 103D. 2-metil-*N*-(1,1,1,3,3-pentafluoro-4-oxo-4-(piperidin-1-il)-2-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butan-2-il)propan-2-sulfonamida



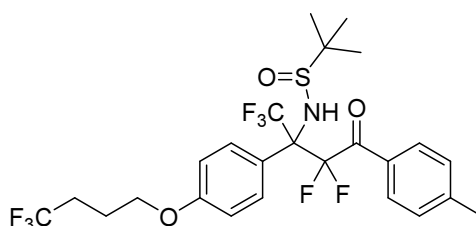
- 15 A una solución de TBAT (3,43 g, 6,36 mmol) en DMF (5,89 ml) se le añadió una solución del Intermedio 103C (1,17 g, 2,356 mmol) en THF (5,89 ml). La solución se enfrió a 0 °C, y después se añadió TMSF<sub>3</sub> 2 M (3,53 ml, 7,07 mmol) en THF gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después se inactivó con salmuera (20 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante
- 20 cromatografía en gel de sílice (80 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (773 mg, 58 %) en forma de una goma de color amarillo. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>F<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S 566,18, encontrado [M+H] 567,1. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,69 (d, *J* = 8,53 Hz, 2 H), 6,91 (d, *J* = 9,08 Hz, 2 H), 4,03 (t, *J* = 5,91 Hz, 2 H), 3,50 - 3,62 (m, 2 H), 3,34 - 3,45 (m, 2 H), 2,23 - 2,35 (m, 2 H), 1,98 - 2,07 (m, 2 H), 1,48 - 1,69 (m, 6 H), 1,26 (s, 9 H).

- 25 Intermedio 103E. *N*-bencil-2-metil-*N*-(1,1,1,3,3-pentafluoro-4-oxo-4-(piperidin-1-il)-2-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butan-2-il)propan-2-sulfonamida



- 30 Una solución del Intermedio 103D (461 mg, 0,814 mmol) en DMF anhidro (0,5 ml) se añadió a una suspensión de NaH (65 mg, 1,627 mmol) (al 60 % en aceite mineral) a 0 °C. Después de agitar durante 5 min, se añadió BnBr (0,484 ml, 4,07 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante
- 35 cromatografía en gel de sílice (4 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (260 mg, 44 %) en forma de una goma de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,33 - 7,27 (m, 3 H), 7,14 (dd, *J* = 7,3, 2,1 Hz, 2 H), 6,80 (d, *J* = 9,1 Hz, 2 H), 4,46 - 4,38 (m, 2 H), 4,00 - 3,95 (m, 2 H), 3,72 (s. a., 1 H), 3,51 (s. a., 1 H), 3,35 - 3,10 (m, 2 H), 2,37 - 2,25 (m, 2 H), 2,09 - 1,99 (m, 2 H), 1,70 - 1,39 (m, 6 H), 1,34 - 1,29 (m, 9 H).

- 40 Intermedio 103F. 2-metil-*N*-(1,1,1,3,3-pentafluoro-4-oxo-4-*p*-tolil-2-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butan-2-il)propan-2-sulfonamida

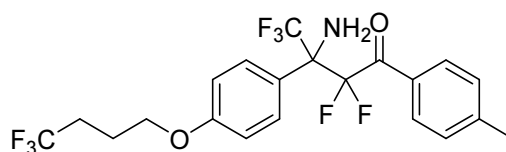


45



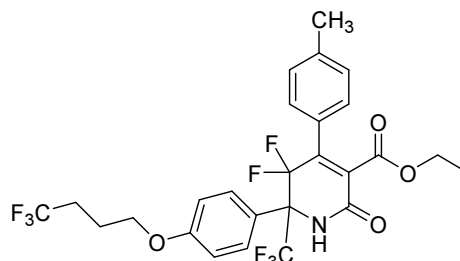
Se suspendieron virutas de Mg en HCl acuoso 0,1 N durante algunos minutos, se aclararon con agua, MeOH y se secaron al vacío. Un matraz secado al fuego equipado con una barra agitadora se cargó con virutas de Mg (0,243 g, 10 mmol), THF anhidro (4,4 ml) y 4-bromotolueno (1,71 g, 10 mmol) en THF anhidro (4,4 ml), seguidos de varias gotas de 1,2-dibromoetano. La reacción se inició en unos pocos minutos y la mezcla se calentó. La concentración aproximada del reactivo de Grignard era 1 M. La mezcla se diluyó con 10 ml de THF anhidro para producir una solución transparente de bromuro de *p*-tolilmagnesio (~0,5 M). A una solución del Intermedio 103E (260 mg, 0,396 mmol) en THF (3959  $\mu$ l) a 0 °C se le añadió bromuro de *p*-tolilmagnesio recién preparado (3959  $\mu$ l, 1,980 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente, se concentró a la mitad del volumen original y se agitó durante 3 h. La reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con NH<sub>4</sub>C acuoso saturado y después se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (24 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (60 mg, 24 %) en forma de una goma de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,19 (s, 1H), 4,01 (s. a., 2H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (dd, *J* = 16,2, 10,2 Hz, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,25 (s, 9H).

Intermedio 103G. 3-amino-2,2,4,4,4-pentafluoro-1-*p*-tolil-3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butan-1-ona, HCl



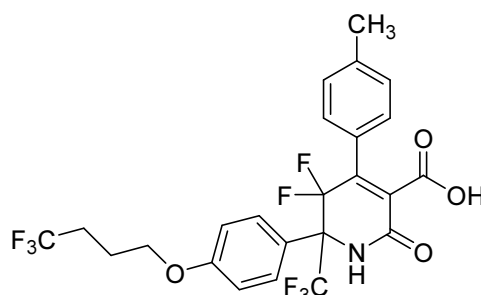
A una solución del Intermedio 103F (30 mg, 0,052 mmol) en MeOH (0,5 ml) se le añadió HCl 4,0 M (0,026 ml, 0,105 mmol) en dioxano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró y el producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>8</sub>NO<sub>2</sub> 469,13, encontrado [M+H] 470,1.

Intermedio 103H. 5,5-difluoro-2-oxo-4-*p*-tolil-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de etilo



Se disolvió el Intermedio 103G (268 mg, 0,530 mmol) en MeOH y después se hizo pasar a través de una resina de NaHCO<sub>3</sub> (500 mg, 0,9 mmol). La solución se concentró para proporcionar la base libre (230 mg). La base libre se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/piridina 9:1 (3 ml) y se añadió 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo (160 mg, 1,060 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después se concentró. El residuo se recogió con EtOH (1 ml) y se trató con piperidina (20  $\mu$ l). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 24 h y después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA) para proporcionar el producto deseado (100 mg, 33 %) en forma de una espuma. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>F<sub>8</sub>NO<sub>4</sub> 565,15, encontrado [M+H] 566,1.

Intermedio 103I. Ácido 5,5-difluoro-2-oxo-4-*p*-tolil-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico

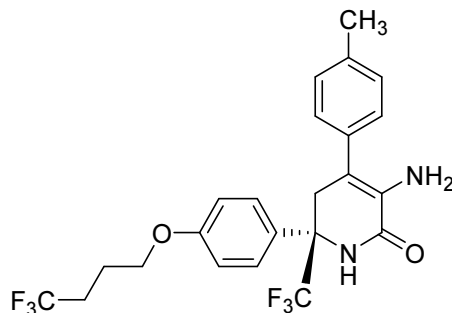


A una solución del Intermedio 103H (100 mg, 0,177 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió LiOH 2 M (0,4 ml, 0,800 mmol). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 15 min. La CL-EM indicó que el producto era el componente mayoritario junto con una cantidad traza de material de partida y un 14 % del metiléster correspondiente. Después se añadió LiOH 2 M (100 ul) y la reacción se agitó a 100 °C durante 15 min adicionales. La reacción se concentró, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el producto deseado (75 mg, 78 %) en forma de un sólido. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>8</sub>NO<sub>4</sub> 537,12, encontrado [M+H] 537,9.

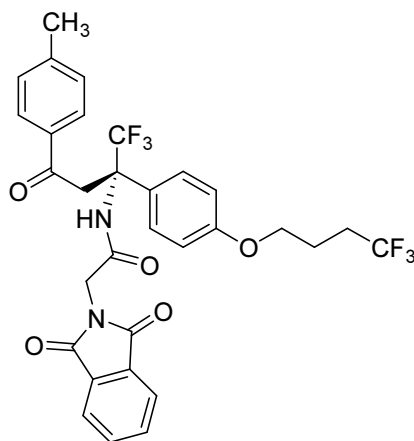
### Ejemplo 103

A una solución del Intermedio 103I (20 mg, 0,037 mmol) en MeCN (1 ml) se le añadieron 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (7,60 mg, 0,056 mmol), 4-aminobenzonitrilo (6,59 mg, 0,056 mmol) y EDC (10,70 mg, 0,056 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN y se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H<sub>2</sub>O/TFA) para proporcionar el producto deseado (11 mg, 46 %) en forma de un sólido. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>23</sub>F<sub>8</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 637,16, encontrado [M+H] 637,9. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,67 (d, J = 9,08 Hz, 2 H), 7,56 - 7,63 (m, 4 H), 7,22 - 7,26 (m, 2 H), 7,15 - 7,20 (m, 2 H), 7,04 - 7,09 (m, 2 H), 4,12 (t, J = 6,05 Hz, 2 H), 2,33 - 2,44 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,02 - 2,09 (m, 2 H).

**Ejemplo 104.** (Referencia) (S)-3-amino-4-*p*-tolil-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1*H*)-ona

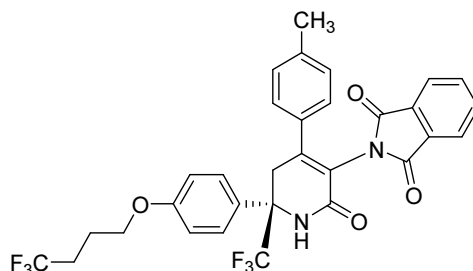


Intermedio 104A. (S)-2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-N-(1,1,1-trifluoro-4-oxo-4-*p*-tolil-2-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butan-2-il)acetamida



A una solución del ácido 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acético (592 mg, 2,88 mmol) en DCM seco (10 ml) se le añadió PPh<sub>3</sub> (2269 mg, 8,65 mmol) bastante rápido y después se añadió CCl<sub>3</sub>CN (500 mg, 3,46 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se añadió una solución del Intermedio 2F, isómero 2 (500 mg, 1,15 mmol) en DCM seco (3 ml), seguida de piridina (0,3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (8 ml, 2 veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado (620 mg, 87 %). Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 620,17, encontrado [M+H] 621,3.

Intermedio 104B. (S)-2-(2-oxo-4-*p*-tolil-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)isoindolin-1,3-diona

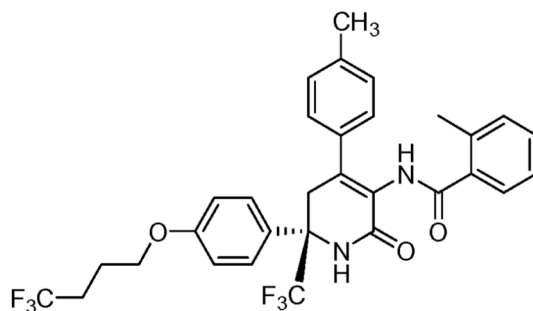


5 Se disolvió el Intermedio 104A (145 mg, 0,234 mmol) en MeOH (2,2 ml), y después se añadió NaOH 1 N (0,2 ml). La mezcla se agitó a 69 °C durante 45 min y se añadieron otros 0,2 ml de NaOH 1 N. La reacción se calentó a 130 °C en condiciones de microondas durante 10 min. La mezcla se neutralizó con HCl 1 N y después se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (80 mg, 57 %). Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>24</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 602,16, encontrado [M+H] 603,3.

#### Ejemplo 104

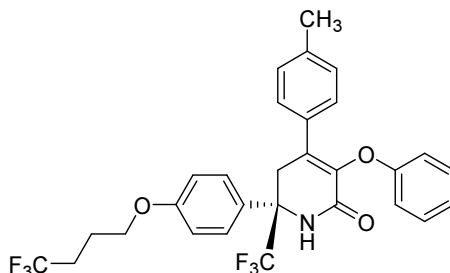
15 A una solución del Intermedio 104B (80 mg, 0,133 mmol) en 1 ml de EtOH se le añadió 1 ml de MeNH<sub>2</sub> 2 N en MeOH. La mezcla se agitó a 67 °C durante 24 h. El disolvente se retiró al vacío, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (4 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (32,3 mg, 52 %) en forma de un sólido de color marrón claro. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 472,16, encontrado [M+H] 473,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, , CD<sub>3</sub>OD) δ 7,49 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,31 - 7,17 (m, 4 H), 7,04 - 6,92 (m, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 3,46 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 3,21 (d, *J* = 16,2 Hz, 1 H), 2,44 - 2,30 (m, 5 H), 2,09 - 1,99 (m, 2 H).

25 **Ejemplo 105.** (S)-2-metil-*N*-(2-oxo-4-*p*-tolil-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)benzamida

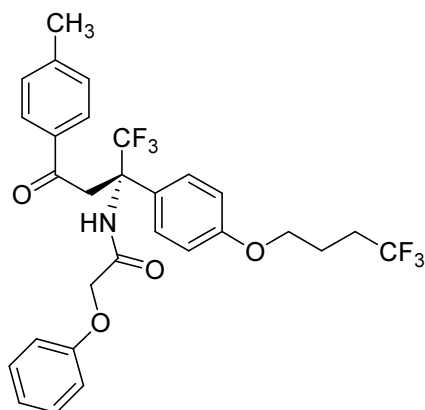


30 A una solución de 104 (15 mg, 0,032 mmol) en DCM seco (0,5 ml) se le añadieron cloruro de 2-metilbenzoilo (5,4 mg, 0,035 mmol) y piridina (2,8 μl, 0,035 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H<sub>2</sub>O/TFA) para proporcionar el producto deseado. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 590,20, encontrado [M+H] 591,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, , CD<sub>3</sub>OD) δ 7,56 (d, *J* = 8,80 Hz, 2 H), 7,11 - 7,29 (m, 8 H), 6,98 (d, *J* = 9,08 Hz, 2 H), 4,06 (t, *J* = 6,05 Hz, 2 H), 3,73 (d, *J* = 17,06 Hz, 1 H), 3,46 (d, *J* = 16,78 Hz, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,30 - 2,42 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,98 - 2,06 (m, 2 H).

35 **Ejemplo 106.** (Referencia) (S)-3-fenoxi-4-*p*-tolil-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1*H*)-ona



Intermedio 106A. (S)-2-fenoxi-*N*-(1,1,1-trifluoro-4-oxo-4-*p*-tolil-2-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butan-2-il)acetamida

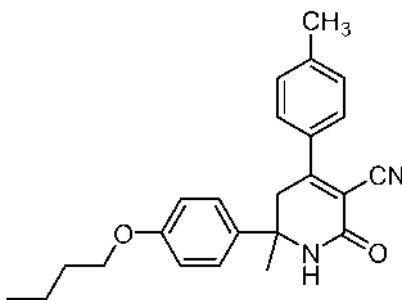


5 A una mezcla of trifenilfosfina (138 mg, 0,318 mmol) en DCM seco (0,8 ml) se le añadió ácido 2-fenoxiacético (26 mg, 0,173 mmol), seguido de tricloroacetronitrilo (30 mg, 0,208 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. A la mezcla se le añadió una solución del Intermedio 2F, isómero 2 (30 mg, 0,069 mmol) en DCM seco (0,5 ml) seguida de piridina (17  $\mu$ l, 0,208 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (MeOH/H<sub>2</sub>O/TFA) para proporcionar el producto deseado (27 mg, 69 %) en forma de un aceite de color marrón. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>4</sub> 567,18, encontrado [M+H]  
10 568,3.

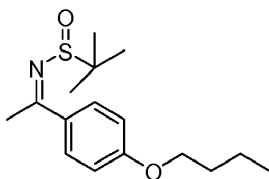
#### Ejemplo 106

15 A una solución del Intermedio 106A (26 mg, 0,046 mmol) en MeOH (0,5 ml) se le añadió NaOH 1 N (60  $\mu$ l). La mezcla se calentó a 130 °C en condiciones de microondas durante 10 min. La mezcla se neutralizó con HCl 1 N y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (MeCN/H<sub>2</sub>O/TFA) para proporcionar el producto deseado (1,5 mg, 6 %) en forma de un aceite de color marrón claro. Análisis por CLEM. Calc. para C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>3</sub> 549,17, encontrado [M+H] 550,3. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, , CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,59 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 7,33 (d, J = 8,25 Hz, 2 H), 7,13 (d, J = 8,25 Hz, 2 H), 7,01 - 7,08 (m, 4 H), 6,85 - 6,90 (m, 1 H), 6,38 (dd, J = 8,67, 0,96 Hz, 2 H), 4,10 - 4,15 (m, 2 H), 3,71 - 3,76 (m, 20 1 H), 3,61 - 3,67 (m, 1 H), 2,34 - 2,45 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 2,02 - 2,11 (m, 2 H).

Ejemplo 107. 6-(4-butoxifenil)-6-metil-2-oxo-4-p-tolil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo



25 Intermedio 107A. (Z)-N-(1-(4-Butoxifenil) etiliden)-2-metilpropano-2-sulfonamida

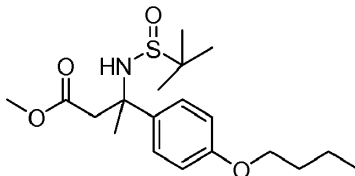


30 A una solución agitada de 1-(4-butoxifenil) etanona (3 g, 15,60 mmol) y 2-metilpropano-2-sulfonamida (2,84 g, 23,41 mmol) en THF (50 ml) se añadió tetraetoxititanio (8,90 g, 39,0 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 3 días. Se añadió agua fría y la reacción se agitó enérgicamente durante 20 min. La mezcla se filtró a través de Celite® y el filtrado se diluyó con EtOAc. La solución orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice (220 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para producir el producto deseado (4 g, 87%) en forma de un aceite amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHzCDCl<sub>3</sub>)  $\delta$   
35

7,88 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 6,91 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 4,02 (t, J = 6,46 Hz, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 1,75 - 1,83 (m, 2 H), 1,46 - 1,56 (m, 2 H), 1,32 (s, 9 H), 0,99 (t, J = 7,43 Hz, 3 H).

Intermedio 107B. 3-(4-butoxifenil)-3-(1,1-dimetiletilsulfonamido) butanoato de metilo

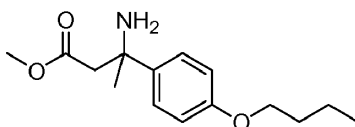
5



A una solución agitada de diisopropilamina (3,86 ml, 27,1 mmol) en THF (40 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-butillitio (22,57 ml, 27,1 mmol). La reacción se calentó lentamente hasta -20 °C y se agitó durante 45 min. La reacción se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota acetato de metilo (2,006 g, 27,1 mmol). Después de 30 minutos, se añadió gota a gota triisopropóxido de clorotitanio (8,09 ml, 33,8 mmol) en THF (40 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota el intermedio 107A (4 g, 13,54 mmol) en THF (15 ml) y la reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución saturada de NH<sub>4</sub>C y se agitó enérgicamente mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de Celite® y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (220 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (4,33 g, 87 %) en forma de un aceite amarillo claro. LCMS anal. calculado para C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>S 369,20, encontrado [M + H] 370,2, RMN <sup>1</sup>H (500 MHzCDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 6,85 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 3,95 (t, J = 6,46 Hz, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 2,05 (s, 2 H), 1,74 - 1,80 (m, 2 H), 1,74 (s, 3 H), 1,44 - 1,54 (m, 2 H), 1,29 (s, 9 H), 0,98 (t, J = 7,43 Hz, 3 H).

20

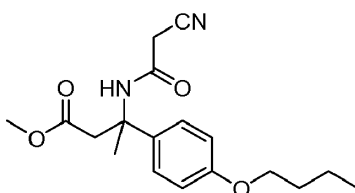
Intermedio 107C. 3-amino-3-(4-butoxifenil) butanoato de metilo



A una solución agitada del Intermedio 107B (1 g, 2,71 mmol) en MeOH (6 ml) se añadió HCl 4 N (3,38 ml, 13,53 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (700 mg, 97 %) como un aceite amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHzCDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 6,86 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 3,95 (t, J = 6,46 Hz, 2 H), 3,59 (s, 3 H), 1,73 - 1,80 (m, 2 H), 1,53 (s, 2 H), 1,45 - 1,52 (m, 2 H), 1,19 (s, 3 H), 0,98 (t, J = 7,29 Hz), 3 H).

30

Intermedio 107D. 3-(4-butoxifenil)-3-(2-cianoacetamido) butanoato de metilo

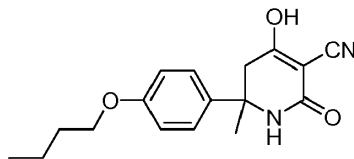


35

A una solución agitada de ácido 2-cianoacético (128 mg, 1,507 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,754 ml, 1,507 mmol) y 1 gota de DMF. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró. El cloruro de ácido resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) y luego se agregó al Intermedio 107C (200 mg, 0,754 mmol) y piridina (0,183 ml, 2,261 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NH<sub>4</sub>C saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para producir el producto deseado (218 mg, 87 %) en forma de un aceite transparente. <sup>1</sup>H NMR (500 MHzCDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 6,85 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 3,94 (t, J = 6,46 Hz, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,30 (s, 2 H), 3,03 (d, J = 15,13 Hz, 1 H), 2,85 (d, J = 15,13 Hz, 1 H), 1,80 (s, 3 H), 1,71 - 1,78 (m, 2 H), 1,44 - 1,53 (m, 2 H), 0,97 (t, J = 7,29 Hz, 3 H).

45

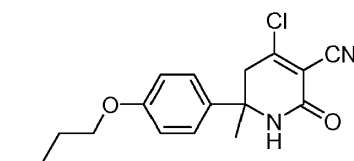
Intermedio 107E. 6-(4-Butoxifenil)-4-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo



- 5 A una solución agitada del Intermedio 107D (218 mg, 0,656 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió NaOMe 4,37 M (0,750 ml, 3,28 mmol) en solución de metanol. La reacción se calentó a 55 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto deseado (200 mg, 102 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS anal. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 300,15, encontrado [M + H] 301,1.

10

Intermedio 107F. 6-(4-Butoxifenil)-4-cloro-6-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo



- 15 A una solución agitada del Intermedio 107E (130 mg, 0,433 mmol) en ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (3 ml) se le añadió POCl<sub>3</sub> (0,056 ml, 0,606 mmol) y base de Hunig (0,113 ml, 0,649 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se calentó a 85 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NH<sub>4</sub>C saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (24 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para obtener el producto deseado (102 mg, 74 %) como un sólido blanco. LCMS anal. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 318,11, encontrado [M + H] 319,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHzCDCl<sub>3</sub>) δ 7,23 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 6,90 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 3,97 (t, J = 6,60 Hz, 2 H), 2,05 (s, 2 H), 1,74 - 1,82 (m, 2 H), 1,69 (s, 3 H), 1,46 - 1,55 (m, 2 H), 0,99 (t, J = 7,43 Hz, 3 H).

20

Ejemplo 107

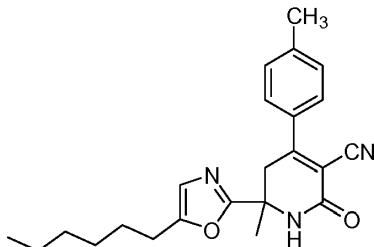
25

A una solución agitada de Intermedio 107F (11 mg, 0,035 mmol), ácido p-tolilborónico (5,63 mg, 0,041 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno-paladio (2,270 mg, 3,45 μmol) en dioxano (1 ml) se añadió CsF (10,48 mg, 0,069 mmol). La reacción se desgasificó durante 10 minutos y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material bruto se purificó por HPLC preparativa (MeOH / H<sub>2</sub>O / TFA) para producir el producto deseado (5,7 mg, 44 %) en forma de un sólido marrón. LCMS anal. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 374,20, encontrado [M + H] 375,2. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,41 (d, J = 8,14 Hz, 2 H), 7,32 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 8,14 Hz, 2 H), 6,89 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 3,96 (t, J = 6,38 Hz, 2 H), 3,46 (d, J = 18,05 Hz, 1 H), 3,24 (d, J = 17,83 Hz, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 1,69 - 1,78 (m, 2 H), 1,65 (s, 3 H), 1,43 - 1,55 (m, 2 H), 0,97 (t, J = 7,48 Hz, 3 H).

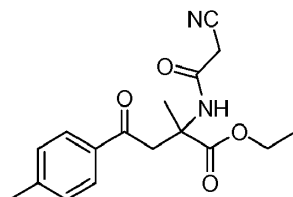
30

35

Ejemplo 108. 6-(5-Hexiloxazol-2-il)-6-metil-2-oxo-4-p-tolil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo



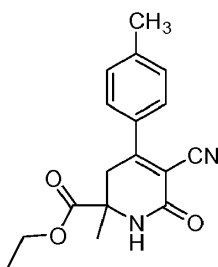
- 40 Intermedio 108A. 2-(2-cianoacetamido)-2-metil-4-oxo-4-p-tolilbutanoato de etilo



## ES 2 699 905 T3

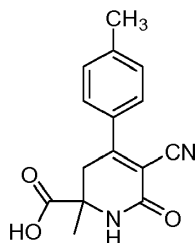
A una solución del Intermedio 3C (2,192 g, 21,18 mmol) en DCM (30 ml) en argón se añadió el Intermedio 102C (1,2 g, 4,81 mmol), piridina (0,779 ml, 9,63 mmol) y DMAP (0,059 g, 0,481 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se cargó en gel de sílice (25 g) y se lavó con EtOAc (4 x 50 ml). El filtrado se concentró al vacío hasta un aceite rojo oscuro. El aceite se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (80 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (1,28 g, 84 %) en forma de un aceite amarillo. LCMS anal. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 316,1, encontrado [M + H] 317,1, RMN <sup>1</sup>H (500 MHzCDCl<sub>3</sub>) δ 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 7,24 - 7,29 (m, 2 H), 4,45 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,22 - 4,31 (m, 2 H), 3,47 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 3,28 - 3,38 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 1,74 (s, 3 H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).

Intermedio 108B. 5-ciano-2-metil-6-oxo-4-p-tolil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-carboxilato de etilo



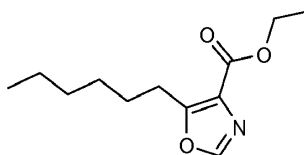
El Intermedio 108A (1,2837 g, 4,06 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (15 ml) y agua (3,00 ml) en un matraz en forma de pera de 25 ml con 1 cuello que estaba equipado con un agitador magnético. Se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,204 g, 4,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4 con AcOH, se diluyó con EtOAc (50 ml) y la solución se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para dar el producto deseado (1,40 g, 115 %) como un aceite amarillo. LCMS anal. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 298,1, encontrado [M + H] 299,1.

Intermedio 108C. Ácido 5-ciano-2-metil-6-oxo-4-p-tolil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico



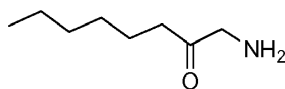
El intermedio 108B (1,211 g, 4,06 mmol) se disolvió en ácido acético (95 ml) en un matraz con forma de pera de 250 ml y 1 cuello que estaba equipado con un agitador magnético. Se añadió HCl (11,67 ml, 142 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillo pálido. LCMS anal. calc. para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 270,1, encontrado [M + H] 271,0. RMN <sup>1</sup>H (500 MHzCDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,23 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 3,39 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 2,83 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 1,54 (s, 3 H).

Intermedio 108D. 5-hexiloxazol-4-carboxilato de etilo



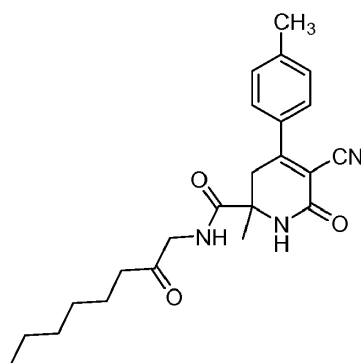
El 2-isocianoacetato de etilo (1,0 g, 8,84 mmol) se disolvió en DMF (5 ml) en un matraz con forma de pera de 25 ml y 1 cuello que estaba equipado con un agitador magnético y una entrada de Ar. Se añadieron DBU (1,999 ml, 13,26 mmol) y cloruro de heptanoilo (1,770 ml, 11,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a vacío hasta un aceite oscuro. El producto deseado se aisló mediante destilación a 90-95 °C a 0,3 mmHg en forma de un aceite transparente (0,89 g, 45 %). LCMS anal. calc. para C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> 225,1, encontrado [M + H] 226,1. <sup>1</sup>H NMR (500 MHzCDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (s, 1H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,35 - 1,26 (m, 6H), 0,86 (t, J = 6,3 Hz, 3H).

Intermedio 108E. 1-Aminooctan-2-ona, sal HCl



- 5 El intermedio 108D (0,8889 g, 3,95 mmol) se agitó en HCl (16,44 ml, 99 mmol) en un matraz en forma de pera de 100 ml 1 cuello que estaba equipado con un agitador magnético. La mezcla de reacción se calentó a 100°C y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío hasta un sólido de color canela que se trituroó en éter (15 ml). La suspensión se filtró y se lavó con éter (3 ml). La torta del filtro se secó al vacío para dar el producto deseado (0,57 g, 80 %) en forma de un sólido blanquecino. 1H NMR (500 MHz, MeOD)  $\delta$  3,97 (s, 2 H), 2,56 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 1,62 (quin, J = 7,4 Hz, 2 H), 1,26 - 1,40 (m, 6 H), 0,88 - 0,93 (m, 3 H).

Intermedio 108F. 5-ciano-2-metil-6-oxo-N-(2-oxooctil)-4-p-tolil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida

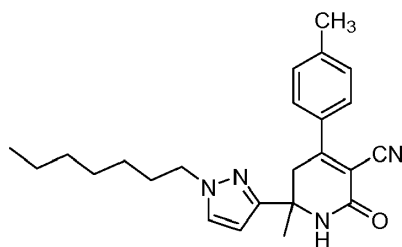


- 15 El intermedio 108C (0,1 g, 0,370 mmol) se disolvió en DCM (4 ml) en un matraz con forma de pera de 10 ml y 1 cuello que estaba equipado con un agitador magnético y una entrada de Ar. Se añadieron EDC (0,099 g, 0,518 mmol), HOBT (0,068 g, 0,444 mmol), Intermedio 108E (0,080 g, 0,444 mmol) y DIEA (0,194 mL, 1,110 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta obtener un aceite naranja que se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de gel de sílice, se eluyó con EtOAc al 0-100 % en hexanos) para dar el producto deseado (0,09 g, 61 %) como un aceite amarillo.

Ejemplo 108

- 25 El intermedio 108F (0,045 g, 0,114 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (2 ml) en un matraz en forma de pera de 10 ml y 1 cuello que estaba equipado con un agitador magnético y una entrada de Ar. Se añadieron POC13 (0,042 ml, 0,455 mmol) y DIEA (0,089 ml, 0,512 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo / agua y se inactivó con agua (3 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío hasta un aceite marrón. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (MeOH / H<sub>2</sub>O / TFA) para producir el producto deseado (3,5 mg, 8 %) en forma de un sólido amarillo. LCMS anal. Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 377,2, encontrado [M + H] 378,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHzCDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 6,81 (br s., 1 H), 3,65 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 3,09 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 2,63 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,76 (s, 3 H), 1,57 - 1,67 (m, 2 H), 1,23 - 1,42 (m, 6 H), 0,89 (t, J = 6,7 Hz, 3 H).

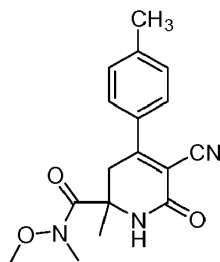
Ejemplo 109. 6-(1-Heptil-1H-pirazol-3-il)-6-metil-2-oxo-4-p-tolil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo



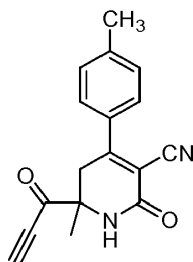
40



Intermedio 109A. 5-Ciano-N-metoxi-N, 2-dimetil-6-oxo-4-p-tolil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida



- 5 El intermedio 108C (0,25 g, 0,925 mmol) se disolvió en DCM (15 ml) en un matraz rb de 25 ml de 1 cuello que estaba equipado con un agitador magnético y una entrada de Ar. Se agregaron N, O-dimetilhidroxilamina (0.062 g, 1.017 mmol), EDC (0.195 g, 1.017 mmol) y N-metilmorfolina (0.112 mL, 1.017 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente de reacción se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (5 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío hasta un sólido oscuro. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g de gel de sílice, eluido con 0 – 100 % de EtOAc en hexanos) para dar el producto deseado (0,089 g, 31 %) como un sólido blanco. LCMS anal. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 313,3, encontrado [M + H] 314,1, RMN <sup>1</sup>H (500 MHzCDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,69 - 3,75 (m, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 2,72 (d, J = 17,6 Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 1,63 (s, 3 H).
- 10
- 15 Intermedio 109B. 6-Metil-2-oxo-6-propiolol-4-p-tolil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo

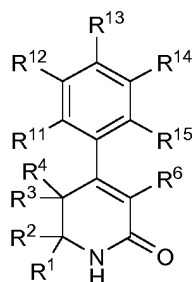


- 20 El intermedio 109A (0.0887 g, 0.283 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) en un matraz en forma de pera de 25 ml y 1 cuello que estaba equipado con un agitador magnético y una entrada de Ar. Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (5,66 ml, 2,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución de NH<sub>4</sub>C acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de gel de sílice, se eluyó con EtOAc al 0-100 % en hexanos) para dar el producto deseado (0,06 g, 78 %) como un sólido naranja. LCMS anal. calc. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 278,1, encontrado [M + H] 279,0.
- 25

### Ejemplo 109

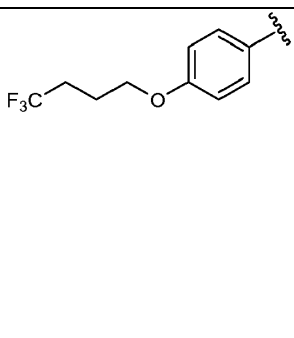
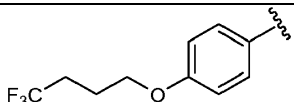
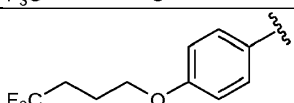


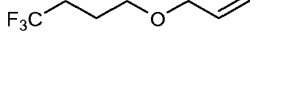
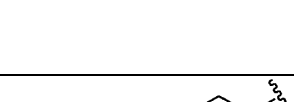
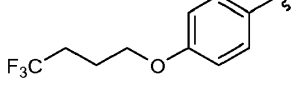
- 30 El intermedio 109B (0,0613 g, 0,220 mmol) se disolvió en etanol (3 ml) en un matraz en forma de pera de 25 ml y 1 cuello que estaba equipado con un agitador magnético. Se agregaron heptilhidracina, HCl (0,073 g, 0,441 mmol) y TEA (0,061 ml, 0,441 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa (MeOH / H<sub>2</sub>O / TFA) para producir el producto deseado (3,2 mg, 4 %) como un sólido blanco. LCMS anal. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O 390,2, encontrado [M + H] 391,2. RMN <sup>1</sup>H (500 MHzCDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,25 - 7,30 (m, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 6,15 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 3,98 - 4,08 (m, 2 H), 3,57 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 3,01 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 1,81 (quin, J = 7,3 Hz, 2 H), 1,70 - 1,77 (m, 2 H), 1,68 (s, 3 H), 1,16 - 1,34 (m, 6 H), 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).
- 35

- Los Ejemplos 110-273 expresados por la Fórmula (II), a menos que se indique en la tabla, pueden ser fabricados por un experto en la materia mediante la aplicación apropiada de los procedimientos descritos para los Ejemplos 1-16 y los Ejemplos 102-. R<sup>11</sup> a R<sup>15</sup> son hidrógeno, a menos que se indique en la tabla.
- 40

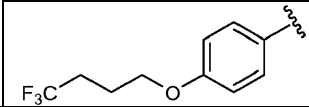
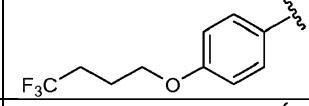
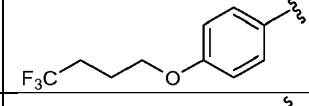
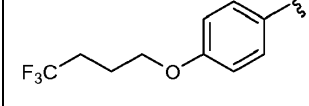

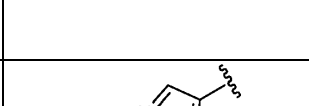
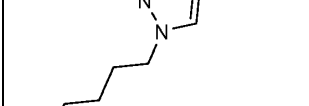
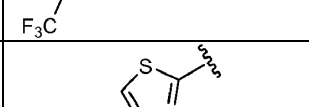
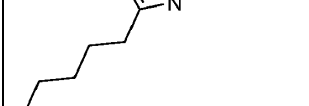
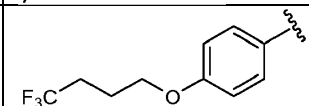


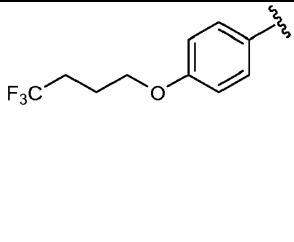
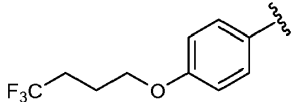
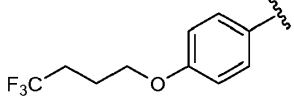
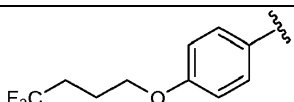
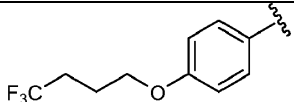
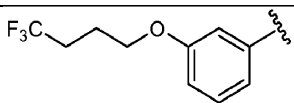
(II)

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>11</sup> -R <sup>15</sup>	[M+H]	RMN <sup>1</sup> H (400 MHzCDCl <sub>3</sub> )
138 Rac		CF <sub>3</sub>	F	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	422,8	
144 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>13</sup> = OCHF <sub>2</sub>	535,1	7,65 (br, s., 2H), 7,53 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 6,96 (t, J = 75 Hz, 1H), 4,14 - 3,97 (m, 2H), 3,73 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 2,42 - 2,27 (m, 2H), 2,09 - 1,96 (m, 2H).
145 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>13</sup> = OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	513,1	7,64 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 9,1 Hz, 4H), 4,12 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,08 - 4,03 (m, 2H), 3,82 - 3,58 (m, 2H), 2,45 - 2,26 (m, 2H), 2,08 - 1,95 (m, 2H), 1,41 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
146 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>12</sup> y R <sup>13</sup> 	519,1	8,15 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,01 - 7,96 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 5H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,93 - 3,77 (m, 2H), 2,48 - 2,25 (m, 2H), 2,13 - 1,92 (m, 2H).
147 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	469,1	7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 - 7,49 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,04 - 6,99 (m, 2H), 4,24 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 2,75 - 2,63 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).
160 Rac		CF <sub>3</sub>	F	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	519,2	
177 Rac		CH <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	382,3	
184 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	511,1	7,46 (dd, J = 12,1, 8,5 Hz, 4H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,67 - 3,55 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,23 - 1,99 (m, 2H), 1,88 - 1,76 (m, 2H), 1,70 - 1,50 (m, 5H)

215 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>12</sup> = CH <sub>3</sub> R <sup>13</sup> = OCH <sub>3</sub>	513,1	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,61 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 - 7,41 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,10 - 4,03 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,67 - 3,55 (m, 1H), 2,40 - 2,27 (m, 2H), 2,27 - 2,23 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,10 - 2,00 (m, 2H)
216 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>12</sup> = OCH <sub>3</sub> R <sup>13</sup> = OCH <sub>3</sub>	529,1	
217 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>12</sup> = CH <sub>3</sub> R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	497,1	<sup>1</sup> H NMR(500 MHz, MeOD) δ 7,61 (s, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,35 - 7,23 (m, 3H), 6,99 - 6,94 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,06 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,38 - 2,33 (m, 2H), 2,31 - 2,28 (m, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 2H)
218 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>12</sup> = F R <sup>13</sup> = OCH <sub>3</sub>	517,1	<sup>1</sup> H NMR(500 MHz, MeOD) δ 7,49 - 7,43 (m, 3H), 7,40 (dd, J = 11,9,2,0 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,05 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,61 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 2,39 - 2,27 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 2H)
219 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>12</sup> = F R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	501,1	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 1H), 7,30 - 7,21 (m, 2H), 7,00 - 6,93 (m, 2H), 4,29 (s, 1H), 4,08 - 4,04 (m, 2H), 3,60 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 2,35 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 2,32 - 2,28 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 2H)
220 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>11</sup> =F R <sup>13</sup> = Cl	521,0	<sup>1</sup> HNMR (500 MHz, MeOD) δ 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 3H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 4,07 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,59 (q, J = 1,0 Hz, 2H), 2,40 - 2,28 (m, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 2H)
221 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>12</sup> = CH <sub>3</sub> R <sup>13</sup> = Cl	517,1	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7,61 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 - 7,41 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,10 - 4,03 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,67 - 3,55 (m, 1H), 2,40 - 2,27 (m, 2H), 2,27 - 2,23 (m, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,10 - 2,00 (m, 2H)
222 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>12</sup> = Cl R <sup>13</sup> = Cl	539,0	
223		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>11</sup> = Cl	532,8	

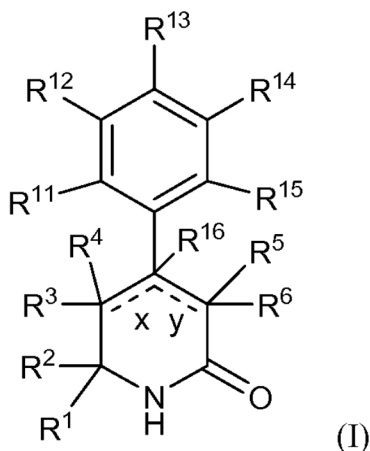
ES 2 699 905 T3

S- isómero					R <sup>13</sup> = OCH <sub>3</sub>		
224 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>13</sup> = CN	493,9	
225 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>13</sup> = NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	562,1	
226 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>11</sup> = Cl R <sup>13</sup> = OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	547,1	<sup>1</sup> H NMR(500 MHz, MeOD) δ 7,61 - 7,58 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 4H), 3,66 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 2,40 - 2,28 (m, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 2H), 1,45 - 1,39 (m, 3H)
227 Rac		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	471,2	
230 Rac		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	434,0	
256 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>11</sup> =F R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	501,1	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1,96 - 2,13 (m, 2 H) 2,24 - 2,39 (m, 2 H) 2,41 (s, 3 H) 3,49 - 3,68 (m, 2 H) 3,75 (s, 1 H) 4,06 (t, J = 5,95 Hz, 2 H) 4,33 (s, 1 H) 6,97 (d, J = 1,00 Hz, 2 H) 7,00 - 7,14 (m, 2 H) 7,24 (t, J = 7,68 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 1,00 Hz, 2 H) 7,61 (s, 1 H)
257 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>13</sup> = NHCO <sub>2</sub> Me	541,5	
258 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>12</sup> = Cl R <sup>13</sup> = OCH <sub>3</sub>	533,1	
259 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>12</sup> = Cl R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	[M-H] 515,0	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD) δ 2,05 (m, J = 9,90, 5,90 Hz, 2 H) 2,22 - 2,41 (m, 2 H) 2,24 - 2,42 (m, 2 H) 2,43 (s, 2 H) 3,62 (br, s., 1 H) 4,06 (t, J = 5,95 Hz, 2 H) 4,29 - 4,48 (m, 2 H) 6,98 (d, J = 8,92 Hz, 1 H) 7,40 (br, s., 1 H) 7,47 (d, J = 8,42 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,63 (br, s., 1 H)

260 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	513,1	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD) δ 1,97 - 2,11 (m, 2 H) 2,33 (m, J = 5,40 Hz, 2 H) 3,43 (s, 3 H) 3,63 (s, 2 H) 4,06 (t, J = 5,95 Hz, 2 H) 4,53 (s, 2 H) 6,97 (d, J = 1,00 Hz, 2 H) 7,47 (d, J = 8,42 Hz, 4 H) 7,55 (d, J = 7,93 Hz, 2 H) 7,60 (s, 1 H)
261 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>12</sup> = F R <sup>13</sup> = OCF <sub>3</sub>	571,1	
262 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>12</sup> = OCH <sub>3</sub> R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	513,1	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD) δ 1,95 - 2,12 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,27 - 2,44 (m, 2 H) 3,63 (d, J = 2,48 Hz, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,05 (t, J = 5,95 Hz, 2 H) 6,97 (m, J = 8,92 Hz, 2 H) 7,08 (d, J = 1,49 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 7,47 (m, J = 8,92 Hz, 2 H) 7,60 (s, 1 H)
263 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>12</sup> = Cl R <sup>13</sup> = OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	547,1	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD) δ 1,49 (t, J = 6,94 Hz, 3 H) 1,95 - 2,12 (m, 2 H) 2,23 - 2,41 (m, 2 H) 3,60 (s, 2 H) 4,05 (t, J = 5,95 Hz, 2 H) 4,19 (q, J = 6,90 Hz, 2 H) 6,96 (d, J = 9,41 Hz, 2 H) 7,08 (d, J = 8,92 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 8,92 Hz, 2 H) 7,55 (dd, J = 1,00 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,64 (d, J = 1,00 Hz, 1 H)
264 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>12</sup> = F R <sup>13</sup> = OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	[M-H] 529,1	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, MeOD) δ 1,47 (t, J = 7,18 Hz, 3 H) 1,95 - 2,12 (m, 2 H) 2,33 (s, 2 H) 4,06 (t, J = 5,95 Hz, 2 H) 4,19 (q, J = 6,90 Hz, 2 H) 6,97 (d, J = 8,92 Hz, 2 H) 7,12 (t, J = 1,00 Hz, 1 H) 7,37 - 7,53 (m, 4 H) 7,62 (s, 1 H)
269 S- isómero		CF <sub>3</sub>	H	CN	R <sup>13</sup> = CH <sub>3</sub>	483,2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,18 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,07 - 4,03 (m, 2H), 3,71 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,44 - 2,31 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 2H),

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



5

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable, en la que:

— — — indica un enlace simple o doble;

10 x e y pueden ser ambos un enlace simple; cuando x es un enlace doble, entonces y es un enlace simple y R<sup>4</sup> y R<sup>16</sup> están ausentes; cuando y es un enlace doble, entonces x es un enlace simple y R<sup>5</sup> y R<sup>16</sup> están ausentes;

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -CONH(alquilo C<sub>4-18</sub>), -CONH-haloalquilo C<sub>2-8</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-8</sub>Ph, -CONHCH<sub>2</sub>CO-alquilo C<sub>2-8</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(carbociclo C<sub>3-10</sub> sustituido con 0-2 R<sup>b</sup> y 0-2 R<sup>9</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR<sup>e</sup>, O y S; en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-1 R<sup>b</sup> y 0-2 R<sup>9</sup>) y una cadena hidrocarbonada C<sub>1-12</sub> sustituida con 0-3 R<sup>a</sup>; en donde dicha cadena hidrocarbonada puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada; R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

15 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, F, Cl, alquilo C<sub>1-4</sub> y CN; R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, F, Cl y alquilo C<sub>1-4</sub>; cuando x es un enlace simple, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> pueden combinarse con el átomo de carbono al que están unidos para formar un carbociclo de 3 a 6 miembros; R<sup>6</sup> es CN;

20 X se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: O, S, NH, CONH y NHCO; X<sub>1</sub> es independientemente una cadena hidrocarbonada C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituida con alquilo C<sub>1-4</sub> o cicloalquilo C<sub>3-4</sub>;

cuando y es un enlace simple, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden combinarse con el átomo de carbono al que están unidos para formar un carbociclo de 3 a 6 miembros;

30 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-2 R<sup>i</sup>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, CN, NR<sup>i</sup>R<sup>i</sup>, OR<sup>i</sup>, SR<sup>i</sup>, NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>) y un heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR<sup>e</sup>, O y S;

como alternativa, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup>, junto con los átomos de carbono a los 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<sup>e</sup>, O y S;

35 como alternativa, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, junto con los átomos de carbono a los 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<sup>e</sup>, O y S;

40 R<sup>16</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alquilo C<sub>1-4</sub>; R<sup>a</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, OH, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(X)<sub>t</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>c</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>f</sup>;

R<sup>b</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, OH, alquilo C<sub>1-10</sub>, alcoxi C<sub>1-10</sub>, haloalquilo C<sub>1-10</sub>, haloalcoxi C<sub>1-10</sub>, alquiltio C<sub>1-10</sub>, haloalquiltio C<sub>1-10</sub>, N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>4-20</sub>H, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O(alquilo C<sub>1-6</sub>), R<sup>c</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(X)<sub>t</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>c</sup> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>f</sup>;

45 R<sup>c</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>, cicloalqueno C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>) y un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR<sup>e</sup>, O y S; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>;

50 R<sup>d</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, tetrazolilo, OBn y fenilo sustituido con 0-2 RH;

R<sup>e</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, bencilo opcionalmente sustituido con alcoxi C<sub>1-4</sub>, CO(alquilo C<sub>1-4</sub>) y COBn;

R<sup>f</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alquilo C<sub>1-4</sub>;

5 R<sup>g</sup>, RH y R<sup>i</sup>, cada vez que aparecen, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> y haloalcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>j</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-4</sub> y fenilo;

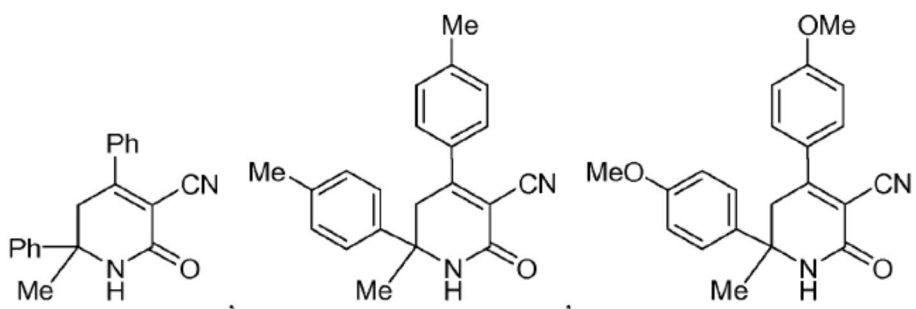
n, cada vez que aparece, es independientemente 0 o 1;

m, cada vez que aparece, es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;

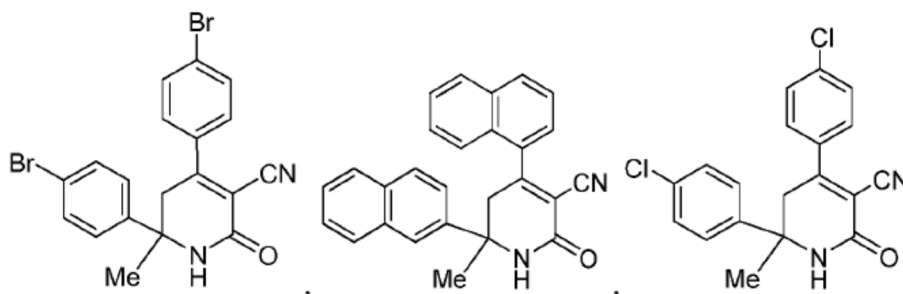
10 s, cada vez que aparece, es independientemente 1, 2 o 3; y

t, cada vez que aparece, es independientemente 0 o 1;

siempre que se excluyan los siguientes compuestos:



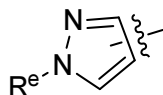
15



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

20 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -CONH-alquilo C<sub>4-18</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-8</sub>Ph, alquilo C<sub>1-12</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, alqueno C<sub>1-12</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, alquino C<sub>1-12</sub> sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(fenilo sustituido con 0-1 R<sup>b</sup> y 0-2 R<sup>g</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sustituido con 0-1 R<sup>b</sup>) y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0-1 R<sup>b</sup> y 0-2 R<sup>g</sup>), en donde dicho heteroarilo se selecciona entre:

25



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

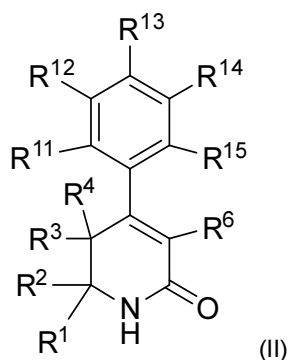
30 R<sup>11</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, alquilo C<sub>1-4</sub> y halo;

R<sup>12</sup> y R<sup>14</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-1 R<sup>i</sup>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, CN, NR<sup>f</sup>R<sup>j</sup>, SR<sup>i</sup>, NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>) y un heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR<sup>e</sup>, O y S.

35

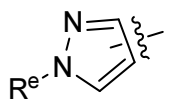
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto es de Fórmula (II):



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

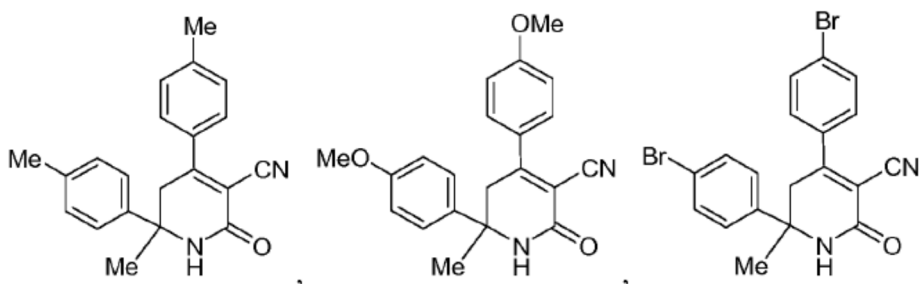
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

10  $R^1$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $-\text{CONH}$ -alquilo  $C_{4-18}$ ,  $-\text{CONH}$ -haloalquilo  $C_{2-8}$ ,  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{1-8}\text{Ph}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m$ - (fenilo sustituido con 1  $R^b$  y 0-2  $R^g$ ) y un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0-1  $R^b$  y 0-2  $R^g$ , en donde dicho heteroarilo se selecciona entre piridilo, oxazolilo, tiazolilo y

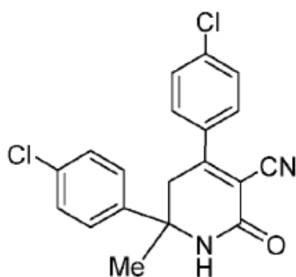


15  $R^2$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo  $C_{1-4}$  y haloalquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^3$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y F;  
 $R^4$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y F;  
 $R^6$  es CN;  
 $R^{11}$  y  $R^{15}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, alquilo  $C_{1-4}$  y halo;  
 $R^{12}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo  $C_{1-4}$  y alcoxi  $C_{1-4}$ ;  
 20  $R^{13}$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo  $C_{1-4}$  sustituido con 0-1 alcoxi  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m$ -cicloalquilo  $C_{3-4}$ , CN,  $\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ ,  $\text{NHCO}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ ,  $\text{NHSO}_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ , pirazolilo y morfolinilo;  
 como alternativa,  $R^{12}$  y  $R^{13}$ , junto con los átomos de carbono a los 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  
 25 carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N,  $\text{NR}^e$ , O y S;  
 $R^b$ , cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, OH, alquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , haloalquilo  $C_{1-8}$ , haloalcoxi  $C_{1-10}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_s\text{O}(\text{alquilo } C_{1-6})$ ,  $\text{N}(\text{alquilo } C_{1-4})_2$ ,  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_{6-20}\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$ ,  $-(\text{CH}_2)_m(\text{cicloalqueno } C_{4-6})$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_m(\text{cicloalquilo } C_{3-6})$ , 4-alcoxi  $C_{1-4}\text{-Ph}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{Ph}$ , morfolinilo, piridilo, 2-alcoxi  $C_{1-4}$ -piridin-5-ilo, pirimidinilo, pirazinilo y  $-\text{O}$ -pirimidinilo;  
 30  $R^g$ , cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$  y haloalcoxi  $C_{1-4}$ ;  
 $m$ , cada vez que aparece, es independientemente 0, 1, 2 o 3; y  
 $s$ , cada vez que aparece, es independientemente 1, 2 o 3;  
 siempre que se excluyan los siguientes compuestos:

35

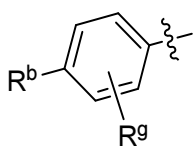






6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:

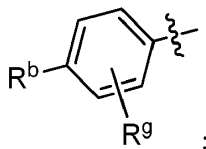
- 5 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: alquilo C<sub>1-6</sub>, -CONH-alquilo C<sub>4-18</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>1-8</sub>Ph y



- 10 R<sup>6</sup> es CN;  
 R<sup>12</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, halo, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con 0-1 alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-cicloalquilo C<sub>3-4</sub>, CN, N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, NHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>), pirazolilo y morfolinilo;  
 15 como alternativa, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se combinan para formar un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que comprende: átomos de carbono y 1-2 átomos de oxígeno;  
 R<sup>14</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y alcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>b</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C<sub>1-6</sub>,  
 20 alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-10</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>O(alquilo C<sub>1-6</sub>), -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>6-20</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(cicloalqueno C<sub>4-6</sub>), -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), fenoxi, benzoxi, morfolinilo, 2-alcoxi C<sub>1-4</sub>-piridin-5-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo y -O-pirimidinilo; y  
 R<sup>c</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: cicloalquilo C<sub>3-6</sub>  
 25 sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>) y un heteroarilo seleccionado entre: oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo y pirazinilo; donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que:

- 30 R<sup>1</sup> es



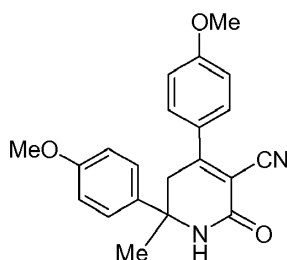
- 35 R<sup>6</sup> es CN;  
 R<sup>b</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-8</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>6-20</sub>H, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, cicloalqueno C<sub>4-6</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), fenoxi, benzoxi, pirimidinilo, pirazinilo y -O-pirimidinilo; y

- 40 R<sup>9</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo y alquilo C<sub>1-4</sub>.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que:

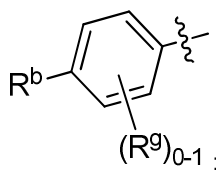
- 45 R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: CF<sub>3</sub> y Me;  
 R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y F;  
 R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H y F;  
 R<sup>6</sup> es CN;

R<sup>11</sup> y R<sup>15</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en: H, Me, F y Cl;  
 R<sup>12</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, F, Cl, Me y OMe;  
 R<sup>13</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: H, F, Cl, Br, Me, OMe, OEt, CH<sub>2</sub>OMe, CF<sub>3</sub>,  
 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, N(Me)<sub>2</sub>, ciclopropilo y ciclopropilmetilo;  
 5 como alternativa, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se combinan para formar un  
 anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 5 a 6 miembros que comprende: átomos  
 de carbono y 12 átomos de oxígeno;  
 R<sup>14</sup> es H;  
 R<sup>b</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: n-pentilo, metoxi,  
 10 n-butoxi, i-butoxi, i-pentoxi, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>6-20</sub>H, ciclopropilo, ciclopent-1-en-1-ilo,  
 ciclohex-1-en-1-ilo, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(ciclopentilo), fenoxi, benzoxi, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo y -O-pirimidin-2-ilo; y  
 R<sup>9</sup> es F;  
 siempre que se excluya el siguiente compuesto:



9. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4 o la Reivindicación 5, en el que:

R<sup>1</sup> es



R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre CF<sub>3</sub> y CH<sub>3</sub>;

R<sup>6</sup> es CN;

R<sup>b</sup> se selecciona independientemente entre: -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>6-20</sub>H, ciclopent-1-en-  
 1-ilo, ciclohex-1-en-1-ilo, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(ciclopentilo), fenoxi, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo y -O-pirimidin-2-ilo;

R<sup>c</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(fenilo  
 sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>) y un heteroarilo seleccionado entre: oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo,  
 triazolilo, tetrazolilo, piridilo y pirazinilo; en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R<sup>d</sup>; y

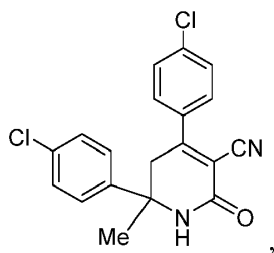
R<sup>d</sup>, cada vez que aparece, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: halo, OH, CN, alquilo  
 C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, tetrazolilo y OBn.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre:

(S)-2-oxo-4-(p-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo,  
 (S)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-oxo-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-  
 carbonitrilo,  
 (S)-2-oxo-4-(p-tolil)-6-(trifluorometil)-6-(4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo, y  
 (S)-2-oxo-4-(p-tolil)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-6-(trifluorometil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. Una composición farmacéutica, que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una  
 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o el compuesto

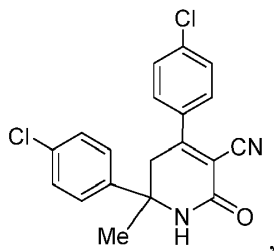


un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende adicionalmente uno o más de otros agentes terapéuticos adecuados, útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente, incluyendo: agentes antidiabéticos, agentes antihiperoglucemiantes, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroescleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes contra la obesidad, agentes antidislipidémicos, agentes
- 10 antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes contra la reestenosis, agentes anti-pancreáticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexígenos, agentes potenciadores de la memoria, agentes anti-demencia o agentes estimulantes de la cognición, agentes supresores del apetito, tratamientos para la insuficiencia cardíaca, tratamientos para la arteriopatía periférica y agentes antiinflamatorios..

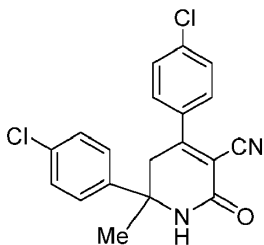
- 15 13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende adicionalmente un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV.

- 20 14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o el compuesto



- 25 para su uso en la prevención, la modulación o el tratamiento de diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hepatopatía grasa no alcohólica (HGNA) incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retardada, aterosclerosis y sus secuelas, función cardíaca anormal, isquemia de miocardio, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles reducidos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL), isquemia
- 30 no cardíaca, trastornos lipídicos y glaucoma.

15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o el compuesto



- 35 se usa simultáneamente, por separado o secuencialmente con un agente terapéutico adicional.