

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 713**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.03.2015 PCT/US2015/018870**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2015 WO15134699**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2015 E 15710686 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019 EP 3114120**

54 Título: **Inhibidores de MGAT2 de dihidropiridinona sustituidos con tetrazolona**

30 Prioridad:

07.03.2014 US 201461949490 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.07.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

AHMAD, SALEEM

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 719 713 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de MGAT2 de dihidropiridinona sustituidos con tetrazolona

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad sobre la solicitud provisional de Estados Unidos n.º de serie 61/949.490, presentada el 7 de marzo de 2014.

10 Campo de la invención

La presente invención proporciona novel compuestos de dihidropiridinona sustituidos con tetrazolona y análogos de los mismos, que son inhibidores de MGAT2, a composiciones que los contienen y a métodos para usarlos, por ejemplo, para el tratamiento de diabetes, obesidad, dislipidemia y afecciones relacionadas.

15 Antecedentes de la invención

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

La monoacilglicerol aciltransferasa 2 (MGAT2) se ha convertido en un objetivo atractivo para el tratamiento de la obesidad y la diabetes de tipo II [Yen, C. L. *et al.*, *Nat. Med.*, 15 (4):442-446 (2009)]. La MGAT2 se expresa a niveles altos y de forma selectiva en el intestino delgado, donde ejerce un papel fundamental en la ruta del monoacilglicerol para la absorción de la grasa de la dieta. Cuando se ingiere la grasa de la dieta, la lipasa pancreática digiere los triglicéridos en ácidos grasos libres y 2-monoacilglicerol, que son absorbidos por los enterocitos del epitelio intestinal. Una vez dentro de los enterocitos, los ácidos grasos libres y el 2-monoacilglicerol se usan como bloques componentes para resintetizar los triglicéridos mediante dos etapas de acilación secuenciales; primero mediante la MGAT y luego por reacciones enzimáticas de DGAT. A continuación, los triglicéridos se incorporan en los quilomicrones y se secretan en la linfa para su uso como suministro de energía para el cuerpo. Los ratones defectuosos en MGAT2 exhiben un fenotipo metabólico saludable y muestran resistencia a la obesidad inducida por una dieta rica en grasas, mejora en la sensibilidad a la insulina y disminución de la acumulación de grasa en el hígado y el tejido adiposo. Además, la delección genética de MGAT2 produce ratones con niveles aumentados de GLP1 [Yen, C.L. *et al.*, *Nat. Med.*, 15 (4):442-446 (2009)]. En conjunto, estos datos muestran que los inhibidores de MGAT2 son prometedores para tratar trastornos metabólicos como la obesidad, diabetes de tipo II y dislipidemia US 2013/143843 desvela inhibidores de la MGAT2 adecuados para el tratamiento de la diabetes o la obesidad.

45 Sumario de la invención

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

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

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

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

Los compuestos de la invención pueden usarse en terapia.

65 Los compuestos de la invención pueden usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de muchas 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 agentes.

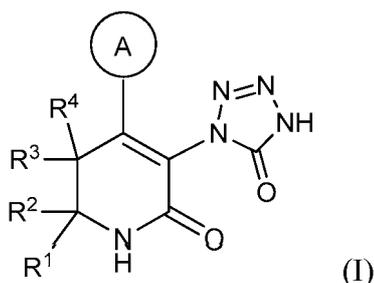
Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

5

Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

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



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

el anillo A es, de forma independiente, un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en la que dicho fenilo y heteroarilo están sustituidos con 0-1 R⁶ y 0-2 R⁷;

20 R¹ se selecciona independientemente entre: -(CH₂)_m-(carbociclo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^b y 0-2 R⁹), -(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S);

en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-1 R^b y 0-2 R⁹) y una cadena de hidrocarburos C₁₋₁₂ sustituida con 0-3 R^a; en el que dicha cadena de hidrocarburos puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada);

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

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

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

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

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

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

35 como alternativa, R⁶ y R⁷, junto con los átomos de carbono al que están unidos, se combinan para formar un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R⁹;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

y fenilo;
 n, en cada caso, es independientemente 0 o 1;
 m, en cada caso, es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;
 s, en cada caso, es independientemente 1, 2 o 3; y
 t, en cada caso, es independientemente 0 o 1.

También se describen compuestos de Fórmula (I=, en la que el anillo A es fenilo.

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

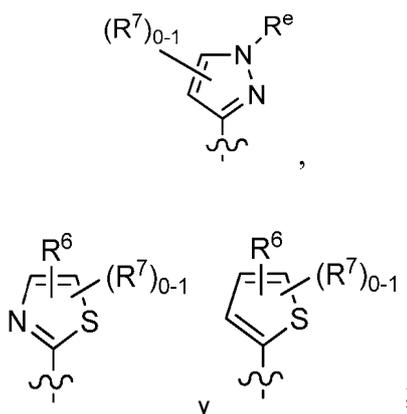
R¹ se selecciona independientemente entre: (carbociclo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^b y 0-2 R^g), y (un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-1 R^b y 0-2 R^g);
 R³ se selecciona independientemente entre: H, F, alquilo C₁₋₄ y CN;
 R⁴ se selecciona independientemente entre: H, F y alquilo C₁₋₄;
 R^b es, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, haloalcoxi C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, haloalquiltio C₁₋₁₀, N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH(alquilo C₄₋₂₀), -CONH(haloalquilo C₄₋₂₀), -O(CH₂)_sO(alquilo C₁₋₆), -O(CH₂)_sO(haloalquilo C₁₋₆), R^c y -(CH₂)_n-(O), -(CH₂)_mR^c; y
 R^d es, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, tetrazóliolo, OBn y fenilo.

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

el anillo A se selecciona independientemente entre pirrolilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, piridilo y pirimidinilo; en el que cada resto anular está sustituido con 0-1 R⁶ y 0-2 R⁷; y
 como alternativa, R⁶ y R⁷, junto con los átomos de carbono al que están unidos, se combinan para formar un anillo carbocíclico de 6 miembros.

También se describen compuestos de Fórmula (I=, en la que el anillo A es fenilo.

En un cuarto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo, un solvato o un hidrato del mismo, dentro del ámbito de cualquiera de los aspectos anteriores, en el que: el anillo A se selecciona independientemente entre:

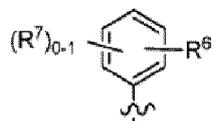


R¹ se selecciona independientemente entre: (fenilo sustituido con 1 R^b y 0-2 R^g), y (un heteroarilo de 5 miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-1 R^b y 0-2 R^g);
 R² se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;
 R⁶ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₆ con 0-1 OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂ y -(CH₂)₀₋₁(cicloalquilo C₃₋₆);
 R⁷ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;
 como alternativa, R⁶ y R⁷, junto con los átomos de carbono al que están unidos, se combinan para formar un anillo carbocíclico de 6 miembros;
 R^b es, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, haloalcoxi C₁₋₁₀, y fenoxi;
 R^e es, en cada caso, se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₈ y -(CH₂)_n- carbociclo

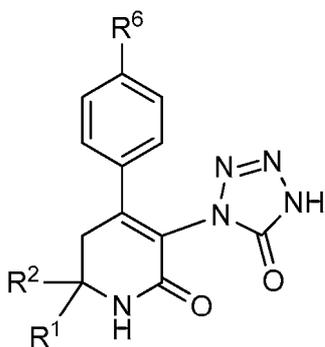
C₃₋₆); y

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

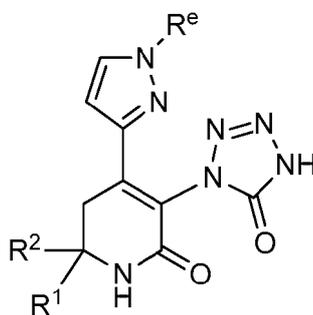
5 También se describen compuestos de Fórmula (I), en la que el anillo A es



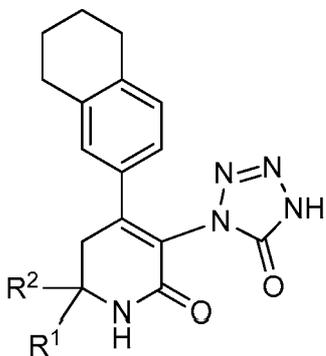
10 En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (IIb), (IIc) o (Ile). También se describen compuestos de Fórmula (IIa) y (IIc).



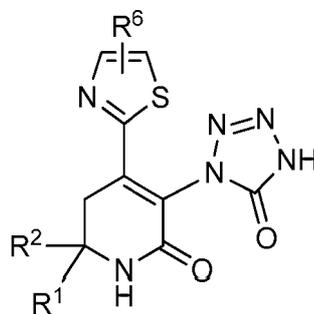
(IIa),



(IIb),

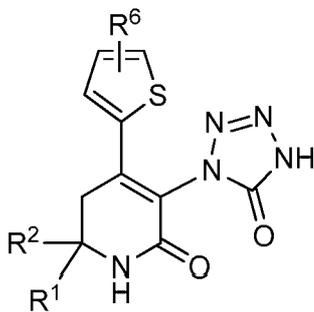


(IIc),



(IIc),

15

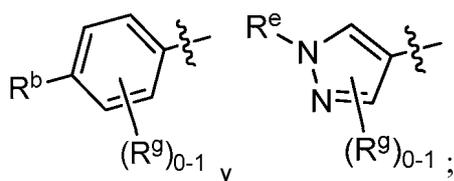


(Ile),

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo, un solvato o un hidrato del mismo, dentro del ámbito de cualquiera de los aspectos anteriores, en el que:

20

R¹ se selecciona independientemente entre:



R^2 se selecciona independientemente entre: CF_3 y CH_3 ;

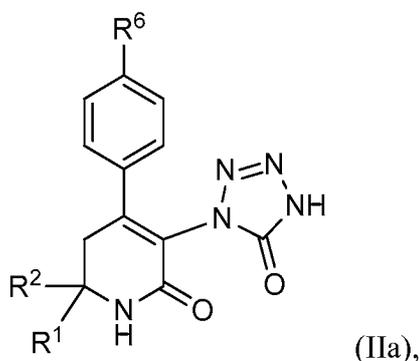
R^6 se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CO (alquilo C_{1-4}) y $-(CH_2)_{0-1}$ -cicloalquilo C_{3-4} ;

R^b se selecciona independientemente entre: $-(CH_2)_{1-6}CF_3$, $-(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$, $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$ y $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$;

R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{1-6}CF_3$ y $-(CH_2)_{0-1}$ -cicloalquilo C_{3-4} ;

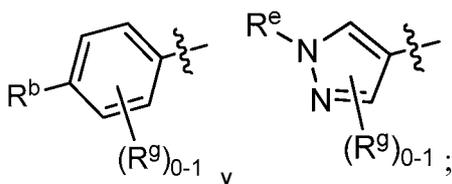
y R^g es independientemente halógeno.

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



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo, un solvato o un hidrato del mismo, dentro del ámbito de cualquiera de los aspectos anteriores, en el que:

R^1 se selecciona independientemente entre:



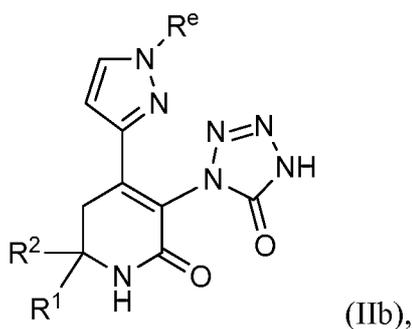
R^2 se selecciona independientemente entre: CF_3 y CH_3 ;

R^6 se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CO (alquilo C_{1-4}) y $-(CH_2)_{0-1}$ -cicloalquilo C_{3-4} ;

R^b se selecciona independientemente entre: $-(CH_2)_{1-6}CF_3$, $-(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$, $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$ y $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$;

R^e es, en cada caso, se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{1-6}CF_3$ y $-(CH_2)_{0-1}$ -cicloalquilo C_{3-4} ; y R^g es independientemente halógeno.

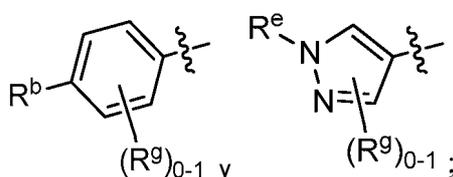
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (IIb):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo, un solvato o un hidrato del mismo, dentro del ámbito de cualquiera de los aspectos anteriores, en el que:

5

R¹ se selecciona independientemente entre:



10

R² se selecciona independientemente entre: CF₃ y CH₃;

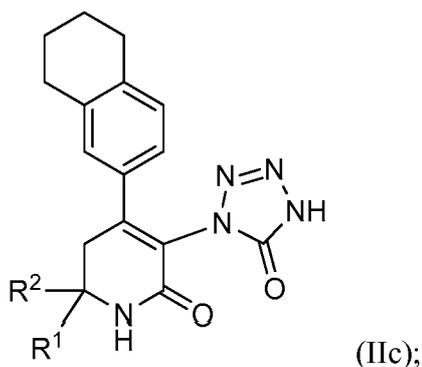
R⁶ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄) y -(CH₂)₀₋₁-cicloalquilo C₃₋₄;

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

15

R^e es, en cada caso, se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₆CF₃ y -(CH₂)₀₋₁-cicloalquilo C₃₋₄; y R^g is independientemente halógeno.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula (IIc):

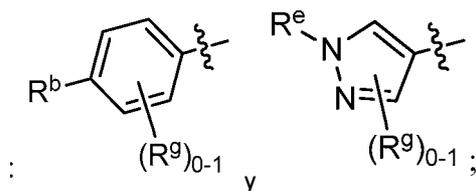


20

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo, un solvato o un hidrato del mismo, dentro del ámbito de cualquiera de los aspectos anteriores, en el que:

25

R¹ se selecciona independientemente entre



30

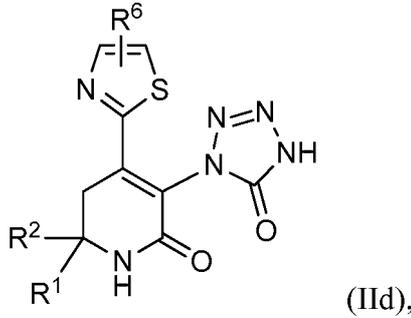
R² se selecciona independientemente entre: CF₃ y CH₃;

R⁶ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄) y -(CH₂)₀₋₁-cicloalquilo C₃₋₄;

R^b se selecciona independientemente entre: -(CH₂)₁₋₆CF₃, -(CH₂)₁₋₄CF₂CF₃, -O(CH₂)₁₋₆CF₃ y -O(CH₂)₁₋₄CF₂CF₃;
 R^e es, en cada caso, se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₆CF₃ y -(CH₂)₀₋₁-cicloalquilo C₃₋₄; y
 R^g es independientemente halógeno.

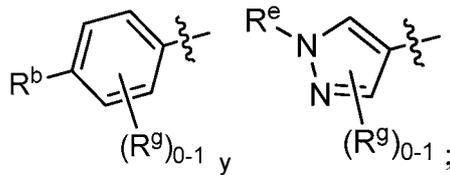
5

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



10 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo, un solvato o un hidrato del mismo, dentro del ámbito de cualquiera de los aspectos anteriores, en el que:

R¹ se selecciona independientemente entre:



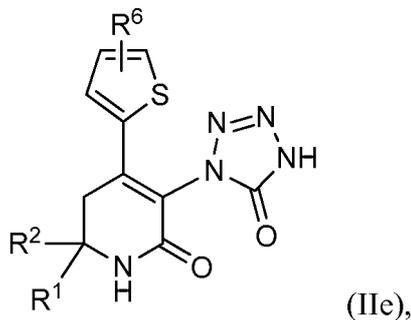
15

R² se selecciona independientemente entre: CF₃ y CH₃;
 R⁶ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 OH, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄) y -(CH₂)₀₋₁-cicloalquilo C₃₋₄;
 R^b se selecciona independientemente entre: -(CH₂)₁₋₆CF₃, -(CH₂)₁₋₄CF₂CF₃, -O(CH₂)₁₋₆CF₃ y -O(CH₂)₁₋₄CF₂CF₃;
 R^e es, en cada caso, se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₄, -(CH₂)₁₋₆CF₃ y -(CH₂)₀₋₁-cicloalquilo C₃₋₄; y R^g is independientemente halógeno.

20

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

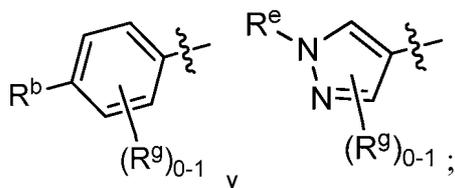
25



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo, un solvato o un hidrato del mismo, dentro del ámbito de cualquiera de los aspectos anteriores, en el que:

30

R¹ se selecciona independientemente entre:



R^2 se selecciona independientemente entre: CF_3 y CH_3 ;

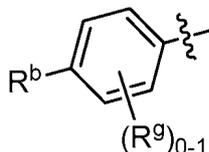
R^6 se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CO(alquilo C_{1-4}) y $-(CH_2)_{0-1}$ -cicloalquilo C_{3-4} ;

R^b se selecciona independientemente entre: $-(CH_2)_{1-6}CF_3$, $-(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$, $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$ y $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$;

R^e es, en cada caso, se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{1-6}CF_3$ y $-(CH_2)_{0-1}$ -cicloalquilo C_{3-4} ; y

R^g es independientemente halógeno.

En un sexto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), o (IIb)' o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo, un solvato o un hidrato del mismo, dentro del ámbito de cualquiera de los aspectos anteriores, en el que: R^1 es



También se describen los correspondientes compuestos de Fórmula (IIa) y (IIc).

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

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

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

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

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

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

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

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 del mismo.

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

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

En otra realización, la presente invención proporciona un intermedio para preparar un compuesto de la presente

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

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

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

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

En otra realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de la diabetes, hiperglucemia, diabetes gestacional, obesidad, dislipidemia e hipertensión, que comprende administrar a un paciente que necesita
25 dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

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

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

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

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

En otra realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de la hipertensión, que
50 comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

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

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en terapia para el
tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados a MGAT2.

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

En otra realización, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de múltiples enfermedades o
65 trastornos asociados a MGAT2, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer y un segundo agente terapéutico, en el que el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención. Preferentemente, el segundo agente terapéutico, por ejemplo, un inhibidor de la

dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo, un miembro seleccionado de saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina y alogliptina).

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

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

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

20 Los agentes antidiabéticos usados en la combinación con el inhibidor de MGAT2 de la presente invención incluyen, pero sin limitación, secretagogos de la insulina o sensibilizantes de la insulina, otros inhibidores de MGAT2 u otros agentes antidiabéticos. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP4) (por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina y vildagliptina), biguanidas (por ejemplo, metformina y fenformina), sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, glimepirida y glipizida), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), agonistas de PPAPy, tales como tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona),
 25 agonistas dobles de PPAR α/γ (por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar y aleglitazar), activadores de la glucocinasa, moduladores del receptor GPR40 (por ejemplo, TAK-875), moduladores del receptor GPR119 (por ejemplo, MBX-2952, PSN821 y APD597), inhibidores del transportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) (por ejemplo, dapagliflozina, canagliflozina y remagliflozina), inhibidores de 11β -HSD-1 (por ejemplo, MK-0736, BI35585, BMS-823778 y LY2523199), análogos de amilina, tales como pramlintida, moduladores de la señalización de la leptina (por ejemplo, metreleptina) y/o insulina.

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

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

La invención puede realizarse en muchas otras formas específicas.

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

55 III. QUÍMICA

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan dichos
 60 isómeros. El término "estereoisómero o estereoisómeros" se refiere a un compuesto o compuestos que tienen idéntica constitución química, pero se diferencian con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio. A menos que se indique de otro modo, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del ámbito de la presente invención. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superposición del compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse sobre sus compañeros de imagen especular. Las expresiones "mezcla
 65 racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovista de

actividad óptica.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

60 "Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se pretende que "haloalquilo" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de

átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

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

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Por ejemplo, "cicloalquilo C₃ a C₆" o "cicloalquilo C₃₋₆" pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo. El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo ciclados. Cicloalquenilo C₄₋₆ pretende incluir grupos cicloalquenilo C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "resto carbocíclico" quiere decir cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o un anillo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o es aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, 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 anteriormente, los anillos puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique de otro modo, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Se produce un anillo puenteados cuando uno o más, preferiblemente de uno a tres, átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno a dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

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

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

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

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo,

5 cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxi-fenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, 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, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

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

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

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillos heterocíclico de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste 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 heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

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

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

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

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

65 Los anillos con puentes también se incluyen en la definición de heterociclo. Se produce un anillo puenteado cuando uno o más, preferiblemente de uno a tres, átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono,

dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

60 Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en el que el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo.

Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

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

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

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

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

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

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

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 enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos ejemplares incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e

isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

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

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

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

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

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Hex	hexanos
MeOH	metanol
EtOH	etanol
<i>i</i> -PrOH o IPA	isopropanol
AcOH u HOAc	ácido acético
Ag ₂ CO ₃	carbonato de plata
AgOAc	acetato de plata
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	cloroformo
ADNc	ADN complementario
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DMA	dimetilamina
DME	dimetiléter
DMF	dimetil formamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
AlCl ₃	cloruro de aluminio
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ³ CN o CAN	acetonitrilo
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
HCl	ácido clorhídrico
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
K ₂ CO ₃	carbonato potásico

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

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

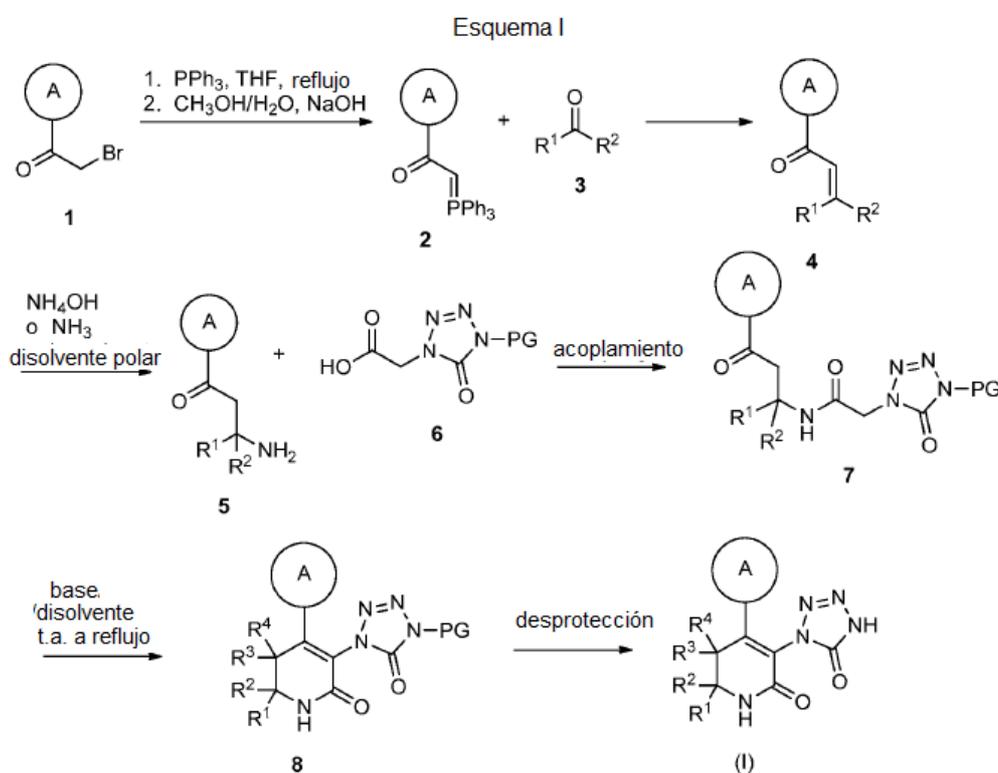
Los nuevos compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en la presente sección. Asimismo, en la descripción de los métodos de síntesis descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del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

SÍNTESIS

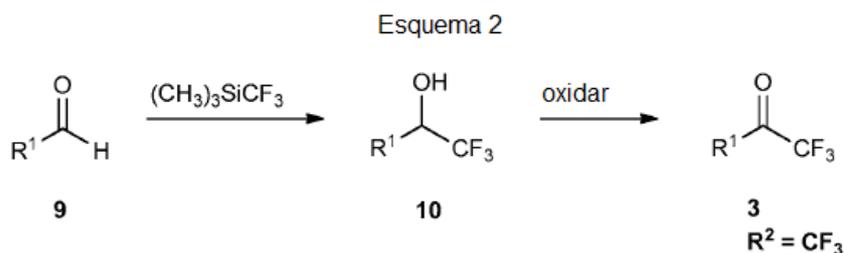
Pueden prepararse los compuestos de Fórmula (I) mediante los procesos ejemplares descritos en los siguientes esquemas y ejemplos funcionales, así como en procedimientos relevantes publicados en la literatura que son usados por un experto en la materia. Los reactivos y procedimientos ejemplares para estas reacciones aparecen a partir de ahora en el presente documento y en los ejemplos de trabajo. La protección y la desprotección en los procesos que siguen pueden llevarse a cabo por procedimientos habitualmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Wuts, P. G. M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, Wiley (2007)). Se encuentran métodos generales de síntesis orgánica y transformación de grupos funcionales en: Trost, B. M. et al., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, Nueva York, NY (1991); Smith, M. B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, sexta edición, Wiley & Sons, Nueva York, NY (2007); Katritzky, A. R. et al., eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II*, segunda edición, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, NY (1999) y las referencias en los mismos.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I), en la que R³ = R⁴ = H puede prepararse de acuerdo con el Esquema 1. α -Bromocetona **1** se combina con trifenilfosfina en un disolvente tal como THF, diclorometano o 1,4-dioxano a temperaturas entre temperatura ambiente y reflujo. El intermedio bromuro de trifenilfosfonio se trata con una base,

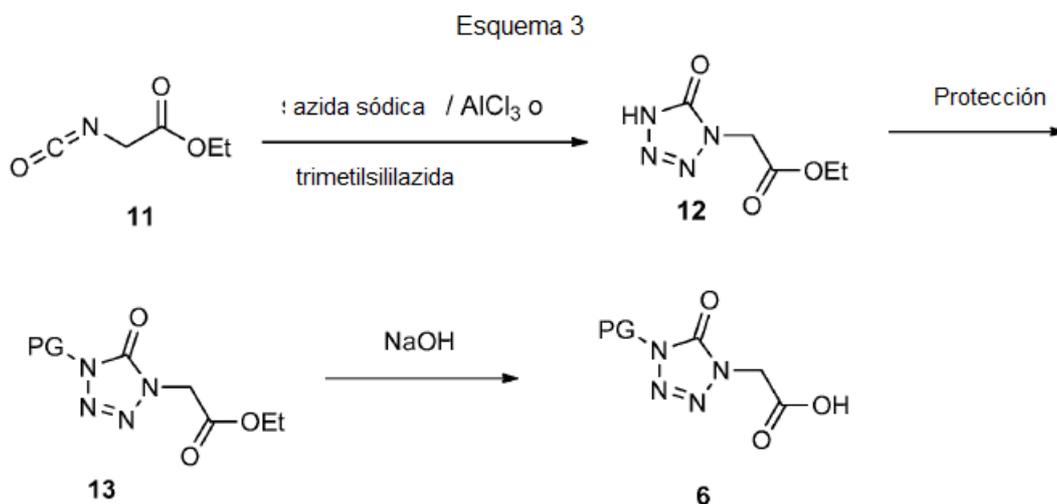
- tal como NaOH, en un disolvente tal como metanol y agua para formar el iluro de fósforo **2**. El iluro de fósforo **2** se calienta (aprox. a 60-80 °C) con cetona **3** en un disolvente adecuado tal como THF o DMSO para dar α,β -cetona insaturada **4**, que pueden existir en forma de una mezcla de isómeros E/Z. Se puede usar irradiación con microondas para acortar el tiempo de reacción. La α,β -cetona insaturada **4** se trata con NH₄OH acuoso concentrado en un disolvente tal como DMSO en un recipiente cerrado herméticamente para proporcionar amina **5**. Como alternativa, el alqueno **4** se puede tratar con NH₃ en un disolvente tal como DMSO o DMSO y metanol en un recipiente cerrado herméticamente para proporcionar amina **5**. La amina **5** se puede acoplar con ácido **6**, dando amida **7** usando diversas reacciones formadoras de enlaces amida (por ejemplo, DCC en THF o DMF). La amida **7** se puede convertir en el compuesto **8** mediante ciclación en presencia de una base tal como piperidina, hidróxido sódico o etóxido sódico en un disolvente adecuado tal como EtOH a una temperatura entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo. El compuesto de Fórmula I se puede preparar eliminando el grupo protector (PG) del compuesto **8**. Los productos intermedios **5**, **7** u **8** pueden separarse opcionalmente en enantiómeros individuales usando métodos de separación quiral conocidos por los expertos en la técnica, tal como HPLC quiral, SFC quiral, cristalización, etc. y procesarse adicionalmente para obtener enantiómeros individuales de Fórmula (I). Los enantiómeros individuales de Fórmula (I) pueden obtenerse, de forma alternativa, mediante separación de la fórmula (I) racémica usando los métodos de separación indicados anteriormente.



- Las cetonas **3** no comerciales, en las que $\text{R}^2 = \text{CF}_3$, pueden prepararse a partir del correspondiente aldehído **9** como se muestra en el Esquema 2. El aldehído **9** se hace reaccionar con trimetil-(trifluorometil)silano en presencia de una fuente de fluoruro, tal como fluoruro de cesio en un disolvente adecuado tal como dimetoxietano a temperatura ambiente. También se pueden usar otras fuentes de fluoruro, tales como fluoruro de hidrógeno potásico o difluorotriphenilsilicato de tetrabutilamonio, y otros disolventes, tales como THF o acetonitrilo y metanol. El alcohol trifluorometílico **10** se oxida, por ejemplo, usando peryodinano de Dess-Martin o MnO_2 , en un disolvente adecuado tal como diclorometano o dicloroetano para proporcionar cetona **3** ($\text{R}^2 = \text{CF}_3$).



Se puede preparar ácido carboxílico **6** de acuerdo con el Esquema 3. La reacción de isocianatoacetato de etilo (**11**) con azida sódica en presencia de tricloruro de aluminio da tetrazolona **12**. Como alternativa, la tetrazolona **12** se puede preparar tratando **11** con azida de trimetilsililo. El compuesto **6** se puede preparar protegiendo la funcionalidad de tetrazolona en **12** seguido de saponificación. Se pueden usar grupos N-protectores de uso habitual, conocidos para los expertos en la materia, tales 4-metoxibencilo.

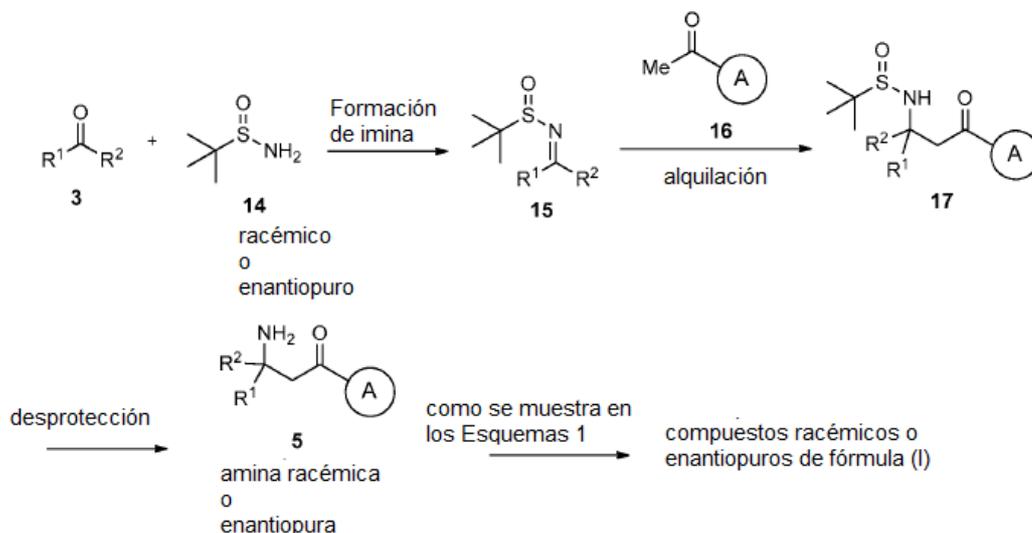


10

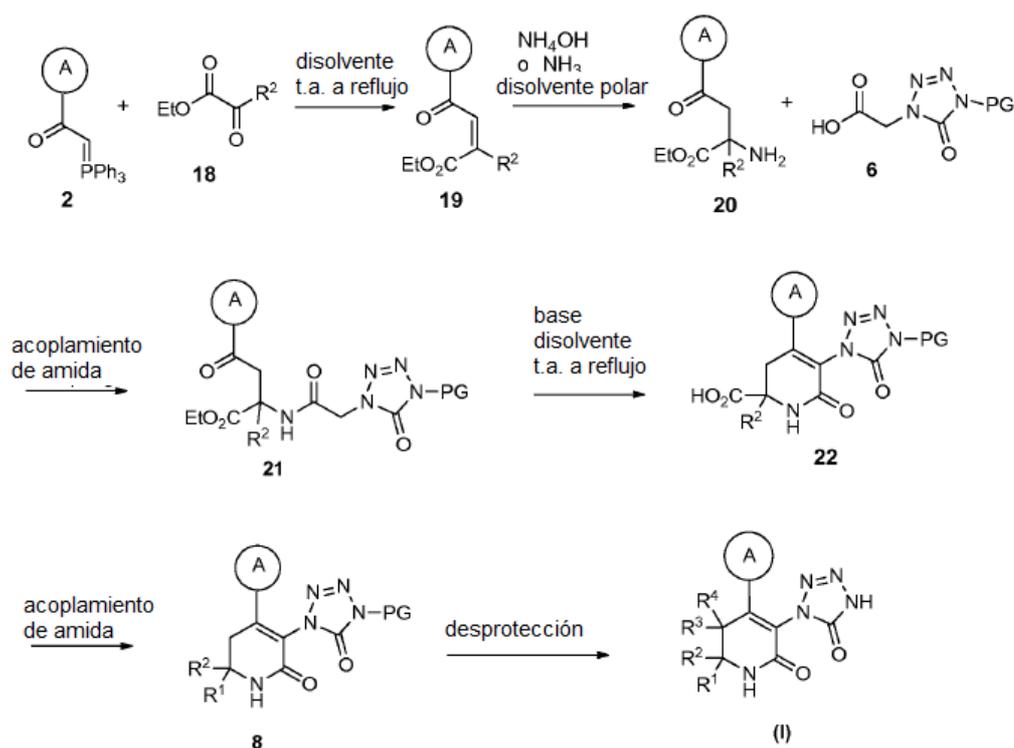
Los compuestos de Fórmula (I), en la que $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$, también pueden fabricarse de acuerdo con el esquema 4. La cetona **3** se agita con 2-metilpropano-2-sulfinamida en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ o $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ en un disolvente tal como THF a temperatura de reflujo, proporcionando *E* o *Z* o una mezcla de iminas *E/Z* **15**. Otros ácidos de Lewis, disolventes y temperaturas pueden usarse según lo determinado por los expertos en la técnica. La imina **15** se alquila con cetona **16** 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°C to ambiente para proporcionar cetona **17**. La cetona **17** puede purificarse y resolverse en isómeros individuales, por ejemplo, por cromatografía antes de la eliminación del grupo sulfinilo. Otros enolatos metálicos (tal como titanio enolato), disolventes, y temperaturas pueden usarse según lo determinado por los expertos en la técnica (Tang, T.P. et al, *J. Org. Chem.*, 64:12-13 (1999), *J. Org. Chem.*, 67:7819-7832 (2002)). Opcionalmente se puede usar *S*- o *R*-2-metilpropano-2-sulfinamida para generar cada uno de los enantiómeros puros ópticamente de la imina **15** que pueden permitir la inducción quiral para preparar cetona **17** enriquecida diastereoméricamente. En estos casos, la mezcla del producto se puede purificar aún más mediante cromatografía para obtener los productos deseados con un exceso diastereomérico de $> 97\%$. La cetona **17** formada de este modo se desprotege usando un ácido, tal como HCl, en un disolvente adecuado, tal como MeOH, para proporcionar la β -amino cetona **5**. Pueden emplearse otras condiciones para eliminar el grupo *t*-butilsulfinilo según se determine por los expertos en la técnica. Los compuestos de Fórmula (I) racémicos o enantioméricamente puros pueden prepararse de esta forma a partir de la correspondiente β -amino cetona **5** racémica o enantioméricamente pura usando protocolos descritos para el Esquema 1.

30

Esquema 4



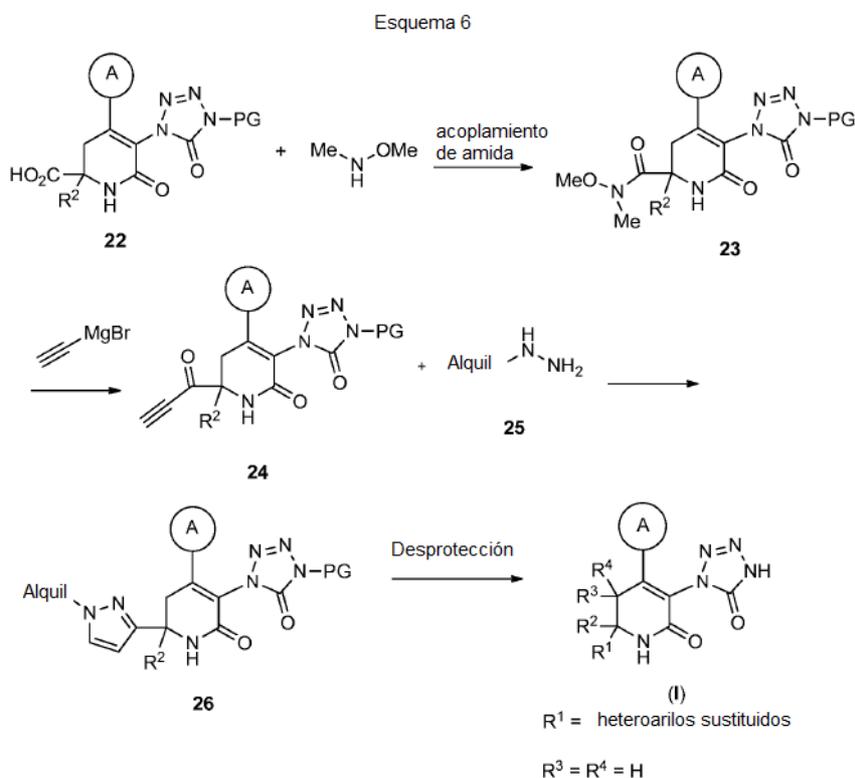
Esquema 5



R¹ = CONH alquilo C₄₋₁₈, haloalquilo CONHC₂₋₈ o CONH(CH₂)₁₋₈Ph

- 5 Los compuestos de Fórmula (I), en la que R³ = R⁴ = H y R¹ = -CONH alquilo C₄₋₁₈, -CONH haloalquilo C₂₋₈ o -CONH(CH₂)₁₋₈Ph se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 5. El iluro de fósforo 2 se puede calentar (aprox. a 60-80 °C) con un α-cetoéster 18 en un disolvente adecuado tal como THF o DMSO para dar α,β-cetona insaturada 19. Se puede usar irradiación con microondas para acortar el tiempo de reacción. El tratamiento de la α,β-cetona insaturada 19 con NH₄OH acuoso concentrado en un disolvente tal como DMSO en un recipiente cerrado herméticamente para proporcionar amina 20. Como alternativa, el alqueno 19 se puede tratar con NH₃ en un disolvente tal como DMSO o DMSO y metanol en un recipiente cerrado herméticamente para proporcionar amina 20. La amina 20 se puede acoplar con ácido carboxílico 6 como se describe para el Esquema 1 para proporcionar amida 21. La ciclación de la amida 21 para proporcionar 22 se puede producir agitando 21 en presencia de una base débil, tal como piperidina, en un disolvente adecuado tal como EtOH a una temperatura entre temperatura ambiente y reflujo. El producto ciclado resultante se puede convertir en ácido 22 mediante saponificación con una base, tal como
- 10
 15

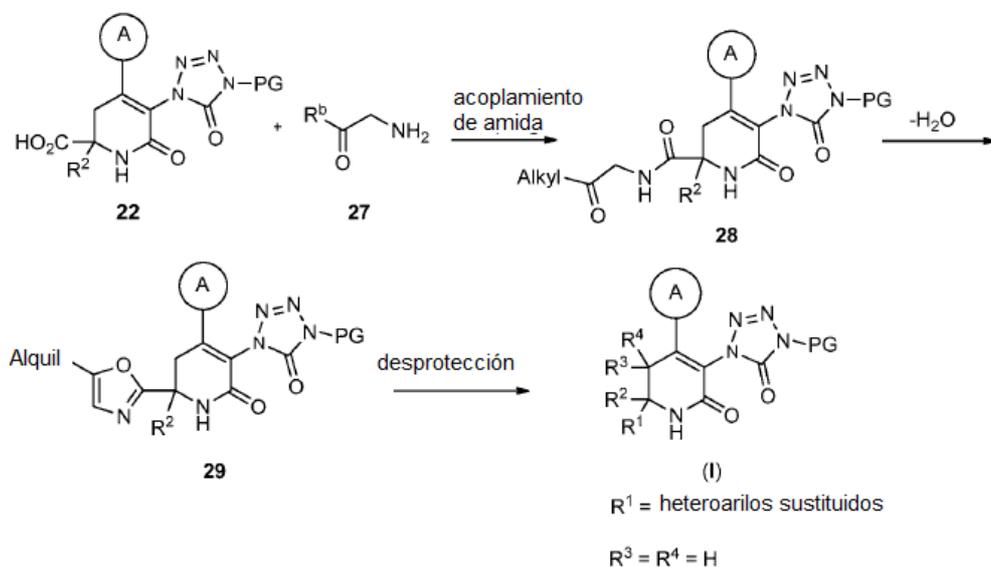
- 5 hidróxido de litio, en un disolvente adecuado, tal como THF y agua a temperatura ambiente. El ácido carboxílico **22** y una amina adecuada se pueden acoplar juntos usando condiciones de formación de enlaces amida estándar. Por ejemplo, el tratamiento del ácido carboxílico **22** y la amina con HOBT, EDC y DIEA en presencia de piridina en un disolvente adecuado tal como DCM a temperatura ambiente pueden proporcionar la amida **8**. Se puede usar otra reacción de formación de enlaces amida conocida por los expertos en la técnica. El compuesto **8** se puede convertir en el compuesto de Fórmula (I) siguiendo el protocolo descrito para el Esquema 1.



- 10 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es un pirazol sustituido se pueden preparar como se describe en el Esquema 6. El acoplamiento del ácido **22** con N,O-dimetilhidroxilamina usando reacciones formadoras de enlaces amida típicas (por ejemplo, EDC en presencia de base, preferiblemente N-metilmorfolina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano) pueden proporcionar la amida de Weinreb **23**. También se pueden usar otras reacciones de formación de enlaces amida conocidas por los expertos en la técnica. El intermedio **23** puede hacerse reaccionar con bromuro de etinilmagnesio en un disolvente aprótico, tal como THF a 0-35 °C para proporcionar el intermedio acilacetiluro **24**. La reacción de **24** con varias hidrazinas **25** en presencia de una base tal como TEA en un disolvente adecuado tal como EtOH puede dar pirazoles **26** que se pueden transformar en los compuestos de Fórmula (I) como se describe para el Esquema 1.

- 20 Los compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es un oxazol sustituido se pueden preparar como se describe en el Esquema 7. La reacción de **22** con alfa-aminocetona **27** usando reacciones formadoras de enlaces amida típicas (por ejemplo, EDC en presencia de base, preferiblemente DIEA, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano) pueden proporcionar la cetoamida **28**. También se pueden usar otras reacciones de formación de enlaces amida conocidas por los expertos en la técnica. El oxazol **29** se puede obtener mediante ciclación deshidratante usando un agente de deshidratación, preferiblemente POCl₃, en presencia de una base adecuada, tal como DIEA, en un disolvente adecuado tal como dicloroetano a una temperatura de 50-120 °C. El compuesto **29** se puede convertir en el compuesto de Fórmula (I) siguiendo el protocolo descrito para el Esquema 1.

Esquema 7



IV. BIOLOGÍA

- 5 En mamíferos, hay dos rutas de síntesis de triglicéridos: la ruta del glicerol-3-fosfato y la ruta del monoacilglicerol. La primera es principalmente responsable del almacenamiento de energía en los tejidos periféricos, como la grasa, hígado, el músculo esquelético; la última es esencial para la absorción de la grasa de la dieta que tiene lugar en el intestino delgado. Cuando se ingiere la grasa de la dieta, la lipasa pancreática digiere los triglicéridos en ácidos grasos libres y 2-monoacilglicerol, que son absorbidos por los enterocitos del epitelio intestinal.
- 10 los triglicéridos, los ácidos grasos libres y el 2-monoacilglicerol se usan como bloques componentes para resintetizar los triglicéridos mediante dos etapas de acilación secuenciales; primero mediante la MGAT y luego por reacciones enzimáticas de DGAT. A continuación, los triglicéridos se incorporan en los quilomicrones y se secretan en la linfa para su uso como suministro de energía para el cuerpo.
- 15 La monoacilglicerol aciltransferasa 2 (MGAT2) es una aciltransferasa unida a la membrana que pertenece a la familia de genes de la diacilglicerol aciltransferasa 2 (DGAT2). Se expresa a niveles elevados y de forma selectiva en el intestino delgado. La delección genética de MGAT2 en ratones disminuyó la velocidad de absorción de los triglicéridos ingeridos por vía oral, lo que indica que MGAT2 desempeña un papel importante en la ruta intestinal de MGAT/DGAT [Yen, C.L. et al, *Nat. Med.*, 15(4):442-446 (2009); Okawa, M. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 390 (3):377-381 (2009)].
- 20 Cuando se les expuso de forma crónica a una dieta rica en grasas, a diferencia de los ratones de tipo salvaje que se volvieron obesos, los ratones defectuosos en MGAT2 resistieron el impacto de la alimentación rica en grasas y tuvieron un peso corporal menor, menos adiposidad y menos acumulación de grasa hepática. A diferencia de los ratones hiperinsulinémicos de tipo salvaje después de una exposición a niveles altos de grasa, la delección de MGAT2 normaliza el nivel de insulina y disminuye la glucosa en ayunas. En la prueba de tolerancia a la glucosa, también tuvieron una desviación mejorada de la glucosa. En consonancia con su perfil glucémico mejorado, los ratones defectivos en MGAT2 también presentaron un nivel mayor de GLP1, una hormona intestinal incretina que afecta profundamente al metabolismo de la glucosa [Yen, C. L. et al., *Nat. Med.*, 15 (4):442-446 (2009)].
- 25 En conjunto, se espera que la inhibición de MGAT2 a través de la intervención farmacológica proporcione el mismo beneficio que el demostrado en los ratones defectivos, por ejemplo, resistencia al aumento de peso o, a la inversa, reducción de la masa corporal grasa. Además, la inhibición de MGAT2 conduciría a una mejor sensibilidad a la insulina y al metabolismo de la glucosa, lo que conduce a una disminución de la incidencia de la diabetes de tipo II o un tratamiento de la afección diabética.
- 30 También es deseable y preferente hallar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con los agentes antidiabéticos conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplos y no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluyendo biodisponibilidad oral, semivida y eliminación; (b) propiedades farmacéuticas; (c) necesidades de dosificación; (d) factores que reducen las características de la concentración sanguínea del fármaco de pico a valle; (e) factores que aumentan la concentración de fármaco activo en el receptor; (f) factores que reducen la posibilidad de interacciones clínicas entre fármacos; (g) factores que reducen el potencial de efectos secundarios adversos, incluyendo selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h) índice terapéutico mejorado con menos propensión a la hipoglucemia.
- 35
- 40

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 podría beneficiarse potencialmente del tratamiento con un inhibidor de MGAT2. Los sujetos ilustrativos incluyen seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo de enfermedad metabólica. Los factores de riesgo habituales incluyen, pero sin limitación, la edad, el sexo, el peso, los antecedentes familiares o los signos de resistencia a la insulina, tales como acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia o síndrome del ovario poliquístico (PCOS).

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

Como se usa en el presente documento, "prevenir" o "prevención" cubre el tratamiento preventivo (es decir, profilaxis y/o reducción del riesgo) de un estado de enfermedad subclínico en un mamífero, en particular en un ser humano, dirigido a la reducción de la probabilidad de que aparezca un estado de enfermedad clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva según factores que se sabe que aumentan el riesgo de padecer un estado clínico de enfermedad para la población general.

Las terapias de "profilaxis" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no ha presentado una patología clínica, mientras que la prevención secundaria se define como prevenir una segunda aparición de la misma patología clínica, o una similar.

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

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

MÉTODOS DE ENSAYO

Ensayo LCMS de MGAT

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

Los ejemplos representados desvelados más adelante se analizaron en los ensayos de MGAT2 *in vitro* descritos anteriormente y se observó que tenían actividad inhibitoria de MGAT2. La Tabla 1 a continuación enumera valores de CI_{50} de MGAT2 humano medidos para los siguientes ejemplos. Los ejemplos n.º 1-5, 17 y 21 son ejemplos de referencia.

Tabla 1

Ejemplo N.º	Cl ₅₀ DE h-MGAT LCMS (nM)
1	27
2	5
3	340
4	17
5	71
6	137
7	173
8	30
9	108
10	36
11	9
12	34
13	84
14	5
15	145
16	5
17	5
18	8
19	10
20	3
21	10
22	2
23	60
24	36

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

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente, a seres humanos, para el tratamiento de diversas dolencias y trastornos, incluyendo, pero sin limitación, tratar, prevención o ralentización de la progresión de la diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas a diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas a diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y las dolencias que lo componen, enfermedades inflamatorias y otras dolencias. En consecuencia, se cree que los compuestos de la presente invención se pueden usar para prevenir,

inhibir o tratar la diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización de heridas, aterosclerosis y sus secuelas (síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, vasculopatía periférica, claudicación intermitente, isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca), síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, trastornos lipídicos, PCOS y glaucoma.

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

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

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

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

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

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

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

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

Las formas farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 2000 miligramos de principio activo por unidad de dosificación.

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

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

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

15 La presente invención incluye en su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o en combinación con un transportador 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.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden emplear solos o combinados con otros inhibidores de MGAT2 o uno o más de otros agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados, que incluyen: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes hipertriglicéridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antireestenóticos, agentes antipancreáticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos, agentes que mejoran la memoria, agentes anti-demencia, agentes promotores de la cognición, supresores del apetito, tratamientos de la insuficiencia cardíaca, tratamientos para la enfermedad arterial periférica y agentes antiinflamatorios.

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

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

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

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

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

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

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

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

30 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en puntos de tiempo diferentes.

40 Por lo tanto, cada componente puede administrarse separadamente pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

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

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

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación se entiende que incluye, pero no están limitados a, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en el que la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados a MGAT2 (tal como se ha definido anteriormente). En otra realización, el prospecto puede indicar que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se ha definido anteriormente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados a MGAT2. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y el segundo recipientes significa que el recipiente respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.

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

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

El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador, etc. que recita información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información citada normalmente será determinada por el organismo regulador gubernamental de la zona geográfica en que se va a comercializar el artículo de fabricación (por ejemplo, la Oficina federal de Estados Unidos de alimentos y fármacos). Preferentemente, el prospecto recita específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, folio, papel o plástico con la parte de atrás adhesiva, etc.) en el cual se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, impreso o aplicado).

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

VI. EJEMPLOS Y EJEMPLOS DE REFERENCIA

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

HPLC-EM, Se emplearon métodos de HPLC preparatoria/analítica y separación quirál en la caracterización o purificación de los ejemplos. Se realizó HPLC/MS analítica (a menos que se indique lo contrario) 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 electropulverización positiva) usando los siguientes métodos:

gradiente lineal del 0 % al 100 % de Disolvente B durante 2 min, con una parada de 1 minuto al 100 % de B o gradiente lineal del 0 % al 100 % de Disolvente B durante 4 minutos, con parada de 1 minuto al 100 % de B; visualización de UV a 220 nm;

Columna: PHENOMENEX® Luna C18 (2) 30 mm x 4,6 mm; partícula de 5 µ (calentado a temp. 40 °C);

Caudal: 1,0 ml/min (gradiente de 2 min) o 0,8 ml/min (gradiente de 4 min);

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

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

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

visualización de UV a 220 nm;

Columna: PHENOMENEX® Luna Axia 5 µ C18 30 x 100 mm;

Caudal: 20 ml/min;

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

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

RMN empleada en la caracterización de los ejemplos

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

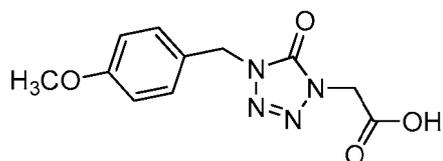
Los datos espectrales se presentan como cambios químicos (multiplicidad, número de hidrógenos, constantes de acoplamiento en Hz) y se presentan en ppm (δ unidades) en referencia tanto a un patrón interno (tetrametil silano = 0 ppm) para espectros RMN ^1H o en referencia al pico residual solvente (2,49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

Se emplearon instrumentos de microondas en las reacciones de calentamiento.

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

Intermedio 1

ácido 2-(4-(4-Metoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)acético



Intermedio 1A. 2-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)acetato de etilo: Una solución de cloruro de aluminio (0,568 g, 4,26 mmol) en THF (3 ml) se añadió gota a gota a una mezcla agitada de isocianatoacetato de etilo (0,5 g, 3,87 mmol) y azida sódica (0,579 g, 8,91 mmol) en THF (10 ml) y se agitó a reflujo durante 21 h (documento US 2010/0016365 A1). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH ~3 usando HCl 4 N. La mezcla se diluyó con EtOAc and MeOH, se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó usando ISCO cromatografía ultrarrápida (gradiente en gel de sílice/DCM:MeOH 100:0 a 80:20) para proporcionar 1A (179 mg, 27 %) en forma de un aceite de color amarillo (solidificado después de dejar en reposo a temperatura ambiente).

Como alternativa, el intermedio 1A se puede preparar de la siguiente manera: se cargaron azidotrimetilsilano (4,1 g, 35,6 mmol) e isocianatoacetato de etilo (2,0 g, 15,49 mmol) en un tubo cerrado herméticamente equipado con un agitador magnético y la mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente *al vacío* hasta un aceite transparente que se purificó usando cromatografía ultrarrápida ISCO como anteriormente para proporcionar el Intermedio 1A (1,82 g, 68,2 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 173.

Intermedio 1B. 2-(4-(4-metoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)acetato de etilo: Una mezcla del Intermedio 1A (2,386 g, 13,86 mmol), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (2,82 g, 18,02 mmol) y carbonato potásico (3,83 g, 27,7 mmol) en acetonitrilo (75 ml) se agitó a 70 °C durante 20 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/EtOAc-hexanos en un gradiente de 0:100 a 50:50) para proporcionar el Intermedio 1B (2,66 g, 66 %). MS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.

Intermedio 1: Una mezcla de Intermedio 1B (2,66 g, 9,11 mmol) y NaOH 1 N (27,3 ml, 27,3 mmol) en THF (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta un sólido de color amarillo que se disolvió en EtOAc (50 ml) y se acidificó usando HCl 1 N. Las fases se dividieron y la fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró para proporcionar el Intermedio 1 en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265. RMN ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,31 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J=8,53$ Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

Intermedio 2

(S)-3-Amino-4,4,4-trifluoro-1-(p-tolil)-3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butan-1-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 CH_2Cl_2 anhidro (500 ml) a 0 °C en Ar se añadió una solución de PPh_3 (51,5 g, 196 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml) durante 15 min, seguido de la adición gota a gota de una solución de DIAD

(36,4 g, 180 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (150 ml). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 0,5 h. Se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h más. Se eliminó al vacío el disolvente y se trituró el residuo con CH₂Cl₂ tres veces para eliminar los sólidos insolubles. Se concentraron los lavados combinados de CH₂Cl₂ y se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (330 g de gel de sílice, eluido con EtOAc en hexanos) para proporcionar el intermedio 2A (27 g, 71 %) en forma de un aceite de color marrón claro. MS (*m/z*) [M+H]⁺ 233.

Intermedio 2B. 2,2,2-Trifluoro-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)etanol: A una solución del Intermedio 2A (26,7 g, 114 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (16,9 g, 119 mmol) en DME anhidro (112 ml) se añadió CsF (500 mg, 3,29 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla se añadió HCl ac. 4N (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, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ 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. MS (*m/z*) [M-H] 301.

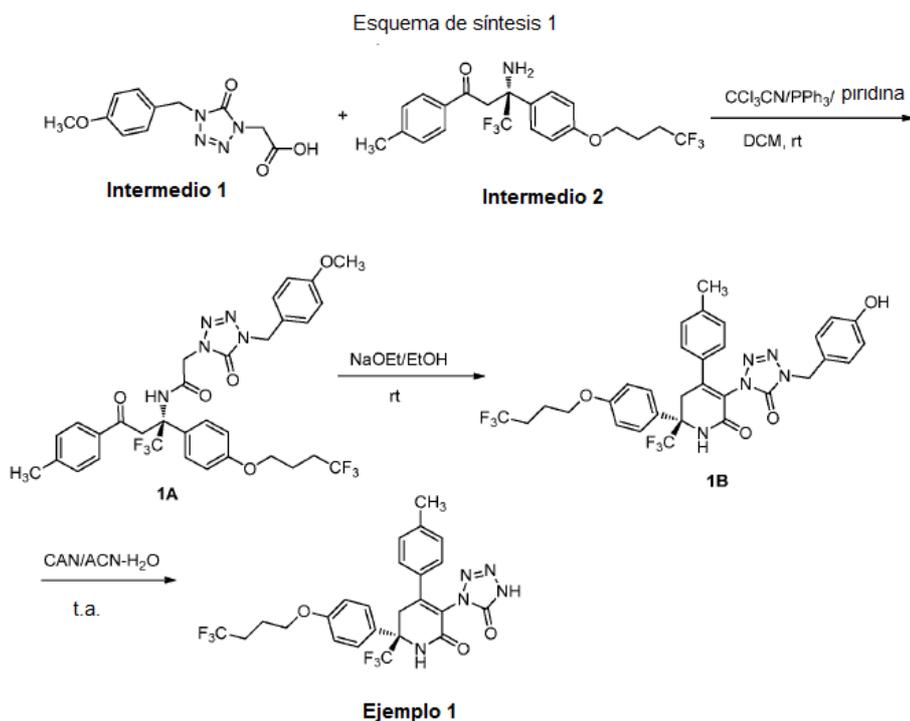
Intermedio 2C. 2,2,2-Trifluoro-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)etanona: A una solución del Intermedio 2B (115 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (320 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (50,2 g, 118 mmol) en porciones a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h, después a temperatura ambiente durante 3 h. A la reacción se añadieron 100 ml de Na₃CO₃ ac. sat. y 250 ml de EtOAc. La reacción se agitó durante otras 2 h. El material insoluble se retiró por filtración. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado. Se retiraron los sólidos adicionales que se formaron tras el reposo durante la noche. La solución orgánica se lavó con NaCl ac. sat., se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un líquido marrón oscuro. Este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (220 g gel de sílice, eluyendo con EtOAc en hexanos para proporcionar el Intermedio 2C (26 g, 76 %) en forma de un aceite incoloro.

Intermedio 2D. (S,E)-2-Metil-N-(2,2,2-trifluoro-1-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)etiliden)propano-2-sulfinaida: A una solución del Intermedio 2C (10 g, 33,3 mmol) y (S)-2-metilpropan-2-sulfinaida (8,07 g, 66,6 mmol) en THF (125 ml) se añadió una solución de tetraisopropoxitanio (37,9 g, 133 mmol) en THF (45 ml) y la mezcla se reacción se agitó a 65 °C durante 4 horas. El disolvente de reacción se retiró al vacío, el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y la solución se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (150 ml). Una gran cantidad de sólidos formados se retiraron mediante filtración a través de CELITE®. El sólido se lavó con EtOAc (2 x 140 ml). El filtrado combinado se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo que se purificó mediante cromatografía (gradiente de gel de sílice/hexanos-EtOAc) para dar el Intermedio 2D imina deseada en forma de un aceite de color amarillo (9,64 g, 71,7 %).

Intermedio 2E. 2-Metil-N-((S)-1,1,1 -trifluoro-4-oxo-4-(p-tolil)-2-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butan-2-il)propano-2-sulfinaida: Se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (0,709 ml, 0,709 mmol) a -78 °C a una solución de 1-(p-tolil)etanona (0,130 g, 0,967 mmol) en éter (2 ml) y se agitó durante 5 min. A continuación, se añadió una solución de 2D (0,26 g, 0,645 mmol) en éter (2 ml) y se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con MeOH, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó usando cromatografía ultrarrápida ISCO (gradiente gel de sílice/hexanos-acetato de etilo 100:0 A 50:50) para dar el Intermedio 2E (0,24 g, 0,448 mmol, rendimiento del 70 %) en forma de un aceite incoloro.

Intermedio 2. (S)-3-Amino-4,4,4-trifluoro-1-(p-tolil)-3-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butan-1-ona: Una solución del Intermedio 2E (0,24 g, 0,446 mmol) y HCl 5N en alcohol isopropílico (1,5 ml, 7,50 mmol) en MeOH (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla se concentró, se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ sat., se secó (MgSO₄) y se concentró para dar el Intermedio 2 (0,179 g, 0,413 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de referencia 1 (S)-3-(5-Oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-4-(p-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona



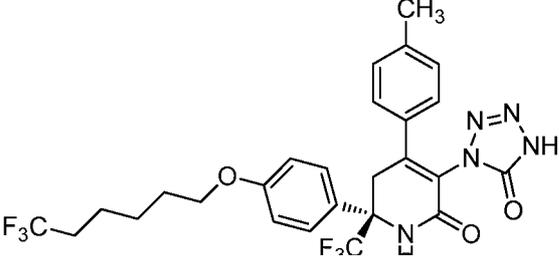
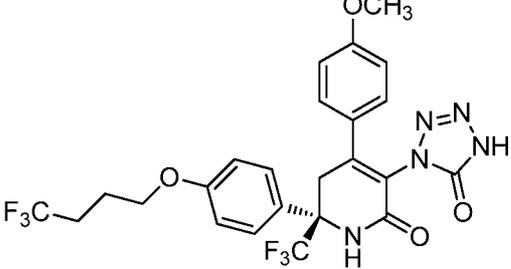
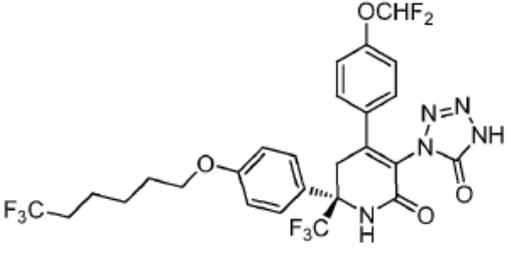
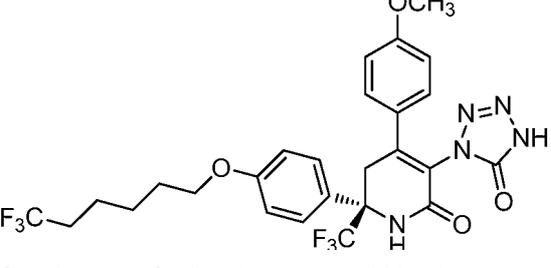
1A. (S)-2-(4-(4-Metoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-N-(1,1,1-trifluoro-4-oxo-4-(p-tolil)-2-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)butan-2-il)acetamida: Se añadió tricloroacetnitrilo (0,02 ml, 0,17 mmol) gota a gota a una solución del Intermedio 1 (20 mg, 0,08 mmol) y trifetilfosfina (76 mg, 0,29 mmol) en DCM (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después, se añadió una solución del Intermedio 2 (25 mg, 0,06 mmol) en DCM (0,5 ml) seguido de piridina (0,014 ml, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró y el producto en bruto se purificó usando HPLC prep. (columna C18/10:90:0,1 a 90:10:0,1 en gradiente de ACN- H_2O -TFA) para proporcionar 1A (16 mg, 40,8 %). MS (m/z) [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 680.

1B. (S)-3-(4-(4-Metoxibencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-4-(p-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona: Se añadió etóxido de sodio (0,03 ml, 0,07 mmol) a una solución de 1A (16 mg, 0,02 mmol) en EtOH (0,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con HCl 1N, se secó (MgSO_4) y se concentró para proporcionar el 1B en bruto (13,5 mg, 87 %). MS (m/z) [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 662.

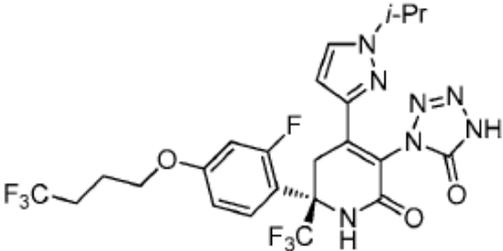
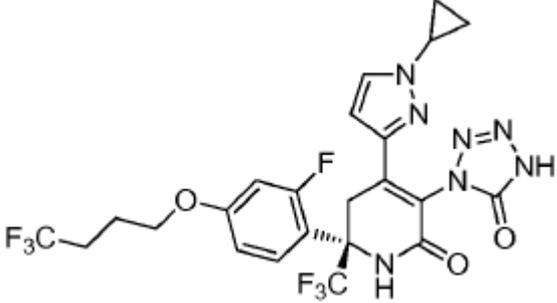
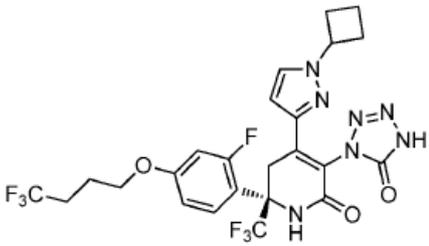
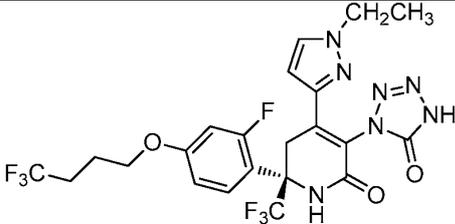
Ejemplo 1. (S)-3-(5-Oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-4-(p-tolil)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona: Una solución de 1B (8 mg, 0,012 mmol) y nitrato amónico cérico (66,3 mg, 0,12 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) y agua (0,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó (MgSO_4), y se concentró. El producto en bruto se purificó usando HPLC prep. (columna C18 gradiente 10:90:0,1 a 90:10:0,1 de MeOH- H_2O -TFA) para proporcionar el Ejemplo 1 (5,3 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 542. RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,48 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,06 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,80 (s a, 1H), 3,54 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 2,39 - 2,28 (m, 5H), 2,14 - 2,04 (m, 2H).

Los ejemplos siguientes en la Tabla 2 se prepararon de forma similar a la del ejemplos 1.

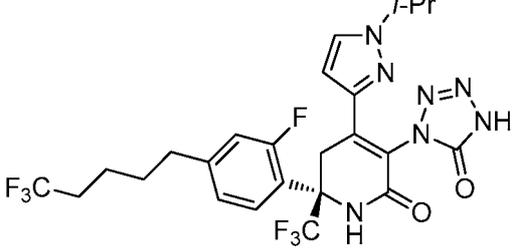
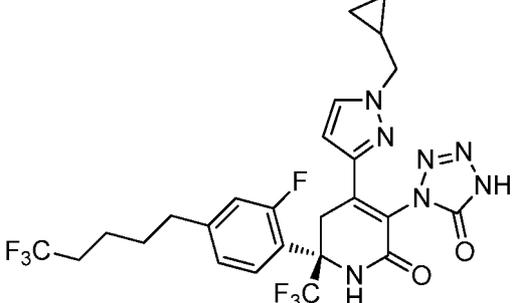
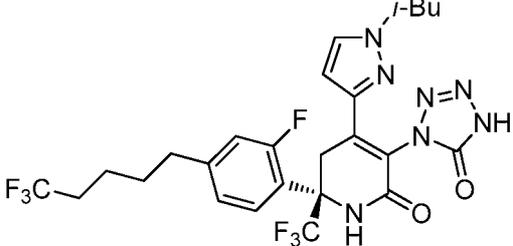
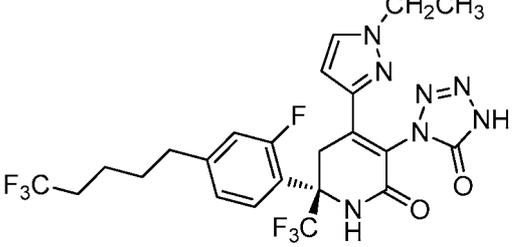
Tabla 2 Ejemplos N.º 2-5, 17 y 21 son ejemplos de referencia.

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos
2	 <p>(S)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-4-(p-tolil)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,46 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,80 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,22 - 2,05 (m, 2H), 1,84 (quint., J = 6,7 Hz, 2H), 1,72 - 1,55 (m, 4H). EM (IEN) m/z: 570,4 (M+H)⁺.</p>
3	 <p>(S)-4-(4-metoxifenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,98 - 6,93 (m, 2H), 6,88 - 6,82 (m, 2H), 6,77 - 6,62 (m, 1H), 4,04 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,89 - 3,70 (m, 4H), 3,52 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,39- 2,25 (m, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 558,4 (M+H)⁺.</p>
4	 <p>(S)-4-(4-(difluorometoxi)fenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,52 (t, J = 73,7 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,50 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,22-2,05 (m, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,77-1,51 (m, 4H). EM (IEN) m/z: 622,4 (M+H)⁺.</p>
5	 <p>(S)-4-(4-metoxifenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(4-((6,6,6-trifluorohexil)oxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01 - 6,88 (m, 4H), 3,99 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,92 - 3,77 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 - 3,61 (m, 1H), 2,32 - 2,19 (m, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 2H), 1,59 - 1,44 (m, J = 13,8, 7,2, 7,2 Hz, 4H). EM (IEN) m/z: 586,2 (M+H)⁺.</p>

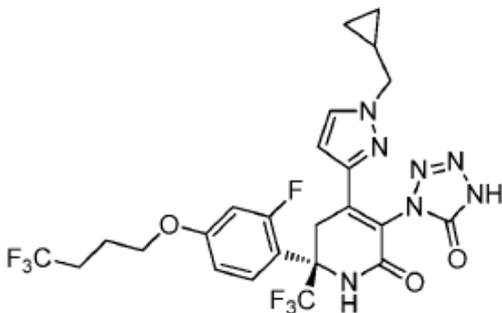
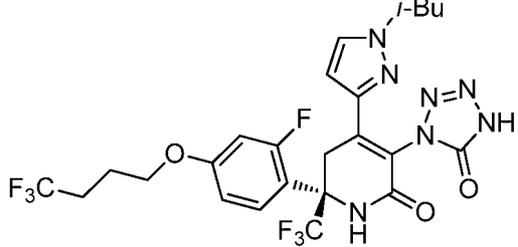
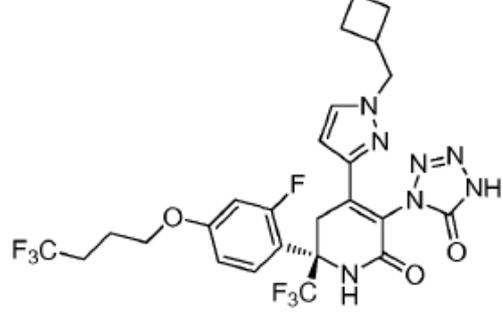
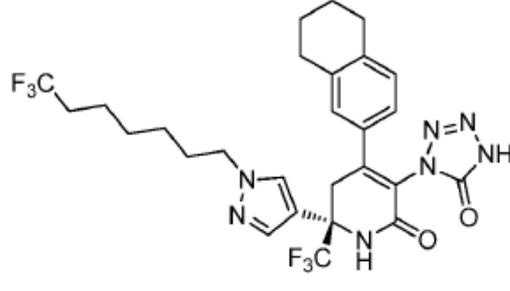
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos
6	 <p data-bbox="341 651 975 741">(S)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p data-bbox="975 394 1447 584">RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,85 (a, S, 1H), 7,59-7,49 (m, 1H), 6,90 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 6,24-6,02 (m, 1H), 4,57 - 4,42 (m, 1H), 4,28 (t, J = 15,6 Hz, 1H), 4,11-4,02 (m, 2H), 3,79- 3,61 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,0-1,88 (m,2H), 1,47-1,25 (m, 6H). EM (IEN) m/z: 578,3 (M+H)⁺.</p>
7	 <p data-bbox="341 1122 975 1200">(S)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p data-bbox="975 808 1447 999">RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,91 (s a, 1H), 7,66 - 7,50 (m, 1H), 7,03 - 6,85 (m, 2H), 6,01 (d, J= 16,8 Hz, 1H), 4,40- 4,22 (m, 1H), 4,12 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,00 - 3,60 (m, 2H), 2,52-2,38 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,09 - 0,98 (m, 4H). EM (IEN) m/z: 576,3 (M+H)⁺.</p>
8	 <p data-bbox="341 1525 975 1603">(S)-4-(1-ciclobutil-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p data-bbox="975 1223 1447 1435">RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,78 (s a, 1H), 7,51-7,41 (m, 1H), 6,88 - 6,76 (m, 2H), 6,02 (d, J = 28,1 Hz, 1H), 5,99 (s a, 1H), 4,83 - 4,71 (m, 1H), 4,28 - 4,12 (m, 1H), 4,00 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,71-3,52 (m, 1H), 2,38 - 2,23 (m, 6H), 1,901-1,80 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 590,3 (M+H)⁺.</p>
9	 <p data-bbox="341 1917 975 1995">(S)-4-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p data-bbox="975 1637 1447 1827">RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,81 (a, S, 1H), 7,58-7,48 (m, 1H), 6,97 - 6,80 (m, 2H), 5,97 (d, J = 27,5 Hz, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 1H), 4,15 (c, J = 6,7 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,79 - 3,61 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,34 (t, J= 6,0 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 564,2 (M+H)⁺.</p>

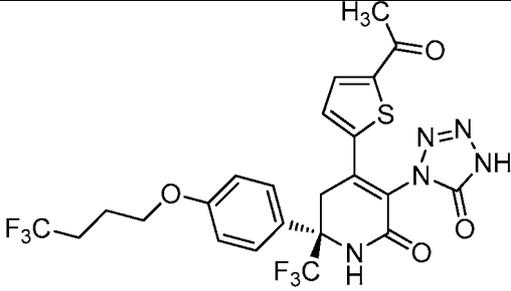
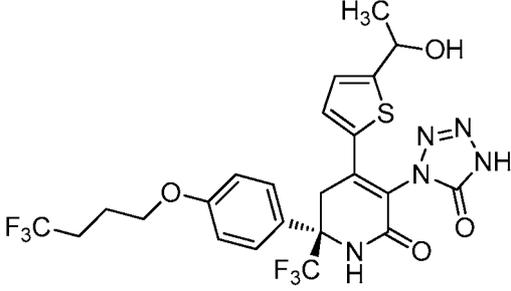
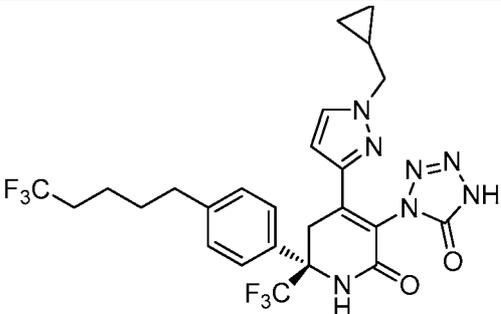
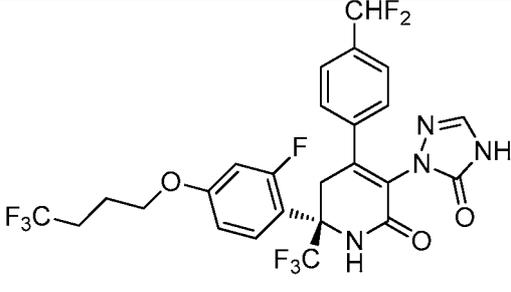
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos
10	 <p data-bbox="341 663 975 745">(S)-6-(2-fluoro-4-(5,5,5-trifluoropentil) fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p data-bbox="975 394 1447 607">RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (s, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 6,08 (d, J = 32,3 Hz, 1H), 4,56-4,46 (m, 1H), 4,36 - 4,20 (m, 1H), 3,81- -3,62 (m, 1H), 2,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,34-2,21 (m, 2H), 1,72 - 1,59 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 2H), 1,39 - 1,32 (m, 6H). EM (IEN) m/z: 576,6 (M+H)⁺.</p>
11	 <p data-bbox="341 1122 975 1205">(S)-4-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(5,5,5-trifluoropentil) fenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p data-bbox="975 790 1447 1003">RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,79 (a, S, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,15-6,99 (m, 2H), 5,94 (d, J = 30,52 Hz, 1H), 4,33- 4,15 (m, 1H), 4,00-3,86 (m, 2H), 3,76 - 3,58 (m, 1H), 3,47-3,36 (m, 1H), 2,56 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,26-2,13 (m, 2H), 1,63- 1,53 (m, 2H), 1,47-1,36 (m, 2H), 0,49-0,41 (m, 2H), 0,34-0,24 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 588,5 (M+H)⁺.</p>
12	 <p data-bbox="341 1525 975 1608">(S)-6-(2-fluoro-4-(5,5,5-trifluoropentil) fenil)-4-(1-isobutil-1H-pirazol-3-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p data-bbox="975 1261 1447 1473">RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,72 (s a, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 2H), 5,94 (d, J = 32,4 Hz, 1H), 4,33 - 4,15 (m, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 3,74 - 3,58 (m, 1H), 2,55 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,24 - 2,12 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 1H), 1,63- 1,52 (m, 2H), 1,46-1,35 (m, 2H), 0,78 - 0,70 (m, 6H). EM (IEN) m/z: 590,5 (M+H)⁺.</p>
13	 <p data-bbox="341 1895 975 1977">(S)-4-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p data-bbox="975 1630 1447 1843">RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,77 (s a, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 1H), 7,17-7,06 (m, 2H), 5,91 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,34- 4,18 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 3,71 -3,51 (m, 1H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,30-2,16 (m, 2H), 1,67- 1,56 (m, 2H), 1,51- 1,40 (m, 2H), 1,36-1,27 (m, 3H). EM (IEN) m/z: 562,5 (M+H)⁺.</p>

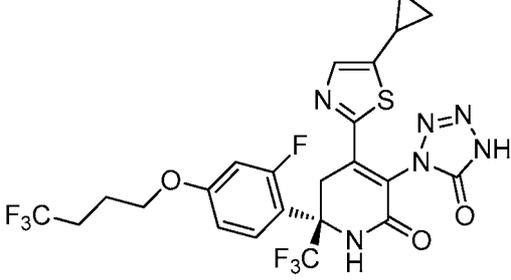
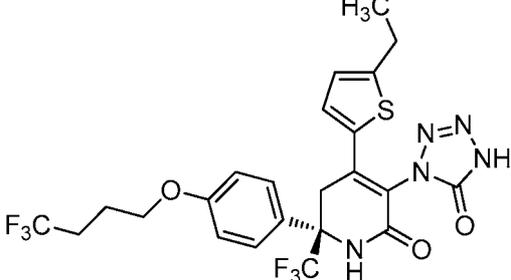
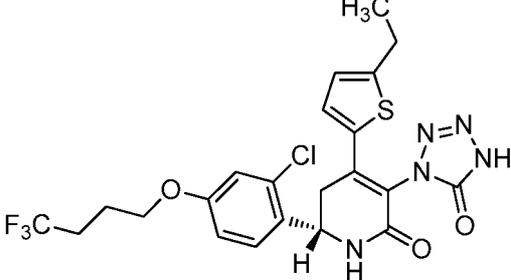
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos
14	 <p>(S)-4-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi) fenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,80 (s, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 1H), 6,93 - 6,80 (m, 2H), 5,97 (d, J = 23,2 Hz, 1H), 4,40-4,18 (m, 1H), 4,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,88 - 3,85 (m, 2H), 3,74 - 3,58 (m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 2H), 1,98 - 1,86 (m, 2H), 1,21 - 1,10 (m, 1H), 0,55 - 0,46 (m, 2H), 0,36 - 0,28 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 590,5 (M+H)⁺.</p>
15	 <p>(S)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi) fenil)-4-(1-isobutil-1H-pirazol-3-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (s, 1H), 7,59 - 7,45 (m, 1H), 6,99-6,81 (m, 2H), 5,95 (d, J = 24,4 Hz, 1H), 4,38-4,21 (m, 1H), 4,07 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,00 - 3,90 (m, 2H), 3,65 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 2,47-2,32 (m, 2H), 2,14-2,01 (m, 1H), 1,93 (s a, 2H), 0,87 - 0,75 (m, 6H). EM (IEN) m/z: 592,5 (M+H)⁺.</p>
16	 <p>(S)-4-(1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi) fenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,71 (s, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 1H), 6,91 - 6,76 (m, 2H), 5,93 (d, J = 25,0 Hz, 1H), 4,31-4,17 (m, 1H), 4,11-4,06 (m, 2H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,72-3,53 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,41 - 2,26 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 1,84 - 1,72 (m, 2H), 1,71 - 1,62 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 604,6 (M+H)⁺.</p>
17	 <p>(S)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-6-(1-(7,7,7-trifluoroheptil)-1H-pirazol-4-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,96 (s, 1H), 7,67 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (s a, 1H), 6,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,11-4,04 (m, 2H), 3,71-3,58 (m, 4H), 2,75 - 2,55 (m, 2H), 2,19-2,06 (m, 2H), 1,86-1,58 (m, 6H), 1,43-1,33 (m, 2H), 1,33-1,24 (m, 2H), 1,21 - 1,08 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 598,6 (M+H)⁺.</p>

(continuación)

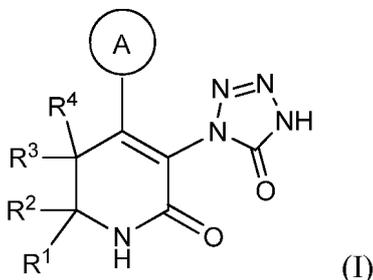
Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos
18	 <p data-bbox="341 703 975 790">(S)-4-(5-acetiltiofen-2-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p data-bbox="975 387 1449 584">RMN ¹H (400 MHz, Cloroformo-d) δ 7,60 (d, J = 3,96 Hz, 1H), 7,44 (s a, 2H), 7,33 (d, J = 3,08 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 4,01 (t, J = 5,83 Hz, 2H), 3,78-3,94 (m, 1H), 3,63-3,76 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,22-2,40 (m, 2H), 1,99-2,10 (m, 2H). EM (IEN) m/z: 576,3 (M+H)⁺.</p>
19	 <p data-bbox="341 1093 975 1205">(6S)-4-(5-(1-hidroxietil)tiofen-2-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (mezcla diaestereomérica)</p>	<p data-bbox="975 795 1449 992">RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,67 (dd, J = 3,96, 14,53 Hz, 1H), 7,51-7,63 (m, 2H), 7,00-7,05 (m, 1H), 6,98 (d, J = 9,02 Hz, 2H), 4,93-5,03 (m, 1H), 4,05 (t, J = 6,05 Hz, 2H), 3,75-4,02 (m, 2H), 2,27-2,44 (m, 2H), 1,94-2,08 (m, 2H), 1,40-1,50 (m, 3H). EM (IEN) m/z: 578,3 (M+H)⁺.</p>
20	 <p data-bbox="341 1529 975 1637">(S)-4-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-6-(4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p data-bbox="975 1209 1449 1429">RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (s, 1H), 7,63-7,52 (m, 2H), 7,35-7,22 (m, 2H), 6,19-6,01 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 2H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,35-2,16 (m, 2H), 1,63 (quint., J = 7,3 Hz, 2H), 1,48 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 1,26-1,12 (m, 1H), 0,51 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 0,35 (s a, 2H). EM (IEN) m/z: 570,2 (M+H)⁺.</p>
21	 <p data-bbox="341 1939 975 2029">(S)-4-(4-(difluorometil)fenil)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p data-bbox="975 1641 1449 1807">¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 7,64 - 7,47 (m, 3H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,16 - 6,82 (m, 3H), 4,08 (s a, 2H), 4,00 - 3,75 (m, 2H), 2,40 (dd, J = 16,5, 11,0 Hz, 2H), 1,92 (d, J = 7,0 Hz, 2H). EM (IEN) m/z: 596,1 (M+H)⁺.</p>

(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre	Datos analíticos
22	 <p data-bbox="341 689 970 770">(S)-4-(5-ciclopropiltiazol-2-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p data-bbox="978 394 1447 584">RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (s, 1H), 7,49 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,96-6,81 (m, 2H), 4,56 - 4,39 (m, 1H), 4,06 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,91 - 3,71 (m, 1H), 2,43 - 2,33 (m, 2H), 2,20 (s a, 1H), 2,00- 1,86 (m, 2H), 1,08 (d, J= 6,4 Hz, 2H), 0,74 (d, J = 4,3 Hz, 2H). EM (IEN) m/z: 593,1 (M+H)⁺.</p>
23	 <p data-bbox="341 1117 970 1198">(S)-4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p data-bbox="978 804 1447 994">RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,53 - 7,69 (m, 3H), 6,98 (d, J= 8,80 Hz, 2H), 6,88-6,94 (m, 1H), 4,05 (t, J = 5,94 Hz, 2H), 3,74-4,02 (m, 2H), 2,81 (dc, J = 2,97, 7,45 Hz, 2H), 2,28-2,43 (m, 2H), 1,96-2,06 (m, 2H), 1,20-1,27 (m, 3H). EM (IEN) m/z: 562,1 (M+H)⁺.</p>
24	 <p data-bbox="341 1541 970 1621">(S)-6-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi) fenil)-4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona</p>	<p data-bbox="978 1238 1447 1507">RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,49 - 7,65 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,06 (dd, J = 2,53, 7,15 Hz, 1H), 6,98 (ddd, J = 2,53, 6,33, 8,75 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 3,63 Hz, 1H), 5,37 (ddd, J = 5,94, 8,31, 12,16 Hz, 1H), 4,02- 4,10 (m, 2H), 3,55 (td, J= 6,38, 16,95 Hz, 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 2,77-2,86 (m, 2H), 2,28- 2,43 (m, 2H), 1,97-2,07 (m, 2H), 1,24 (d, J = 7,37 Hz, 3H). EM (IEN) m/z: 528,1 (M+H)⁺.</p>

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



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

- 10 el anillo A es, de forma independiente, un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-1 R⁶ y 0-2 R⁷;
- R¹ se selecciona independientemente entre: -(CH₂)_m-(carbociclo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^b y 0-2 R⁹), -(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-1 R^b y 0-2 R⁹) y (una cadena de hidrocarburos C₁₋₁₂ sustituida con 0-3 R^a; en donde dicha cadena de hidrocarburos puede ser lineal o ramificada, saturada o insaturada);
- 15 R² se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;
- R³ se selecciona independientemente entre: H, F, alquilo C₁₋₄ y CN;
- 20 R⁴ se selecciona independientemente entre: H, F y alquilo C₁₋₄;
- R³ y R⁴ se pueden combinar con el átomo de carbono al que están unidos para formar un carbociclo de 3 a 6 miembros;
- R⁶ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^h, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CO(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_m-C₃₋₆ carbociclo, -(CH₂)_m-NR^fRⁱ, CN, ORⁱ, SRⁱ y heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O, y S);
- 25 R⁷ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
- como alternativa, R⁶ y R⁷, junto con los átomos de carbono al que están unidos, se combinan para formar un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R⁹;
- 30 R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₄)₂, COOH y -(CH₂)_n-R^c;
- R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, haloalquilo C₁₋₁₀, haloalcoxi C₁₋₁₀, alquiltio C₁₋₁₀, haloalquiltio C₁₋₁₀, N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH(alquilo C₄₋₂₀), -CONH(haloalquilo C₄₋₂₀), -O(CH₂)_sO(alquilo C₁₋₆), -O(CH₂)_sO(haloalquilo C₁₋₆), R^c y -(CH₂)_n-(O)_t-(CH₂)_mR^c;
- 35 R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre: cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d, cicloalqueno C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^d, -(CH₂)_m-(fenilo sustituido con 0-3 R^d) y (un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e, O y S; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^d);
- 40 R^d, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, CN, NO₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, tetrazolilo, OBn y fenilo;
- R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁₋₈, haloalquilo C₁₋₈, -(CH₂)_n-carbociclo C₃₋₆, CO(alquilo C₁₋₄) y COBn;
- R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H y alquilo C₁₋₄;
- 45 R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
- R^h, en cada caso, se selecciona independientemente entre: OH, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;
- 50 Rⁱ, en cada caso, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₄ y fenilo;
- n, en cada caso, es independientemente 0 o 1;
- m, en cada caso, es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4;
- s, en cada caso, es independientemente 1, 2 o 3; y
- 55 t, en cada caso, es independientemente 0 o 1.

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

R^1 se selecciona independientemente entre: (carbociclo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^b y 0-2 R^g), y (un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e , O y S; en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-1 R^b y 0-2 R^g);

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

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

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

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

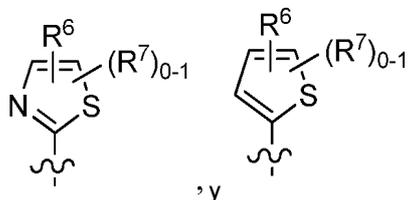
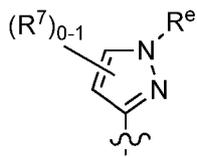
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

el anillo A se selecciona independientemente entre pirrolilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, piridilo y pirimidinilo; en donde cada resto anular está sustituido con 0-1 R^6 y 0-2 R^7 ; y

como alternativa, R^6 y R^7 , junto con los átomos de carbono al que están unidos, se combinan para formar un anillo carbocíclico de 6 miembros.

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

el anillo A se selecciona independientemente entre:



R^1 se selecciona independientemente entre: (fenilo sustituido con 1 R^b y 0-2 R^g), y (un heteroarilo de 5 miembros que comprende átomos de carbono y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, NR^e , O y S; en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-1 R^b y 0-2 R^g);

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

R^6 se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-6} con 0-1 OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CO(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})₂ y -(CH₂)₀₋₁cicloalquilo C_{3-6} ;

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

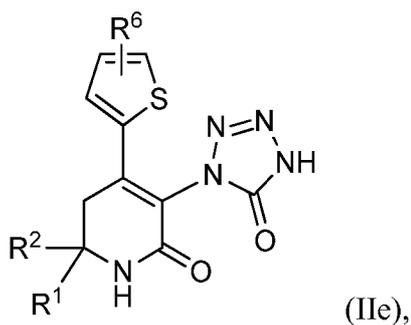
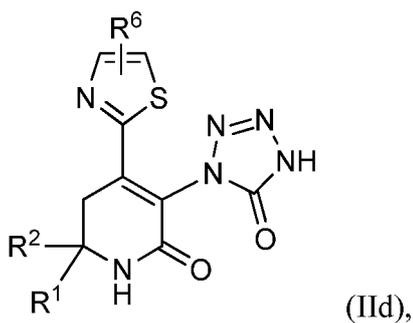
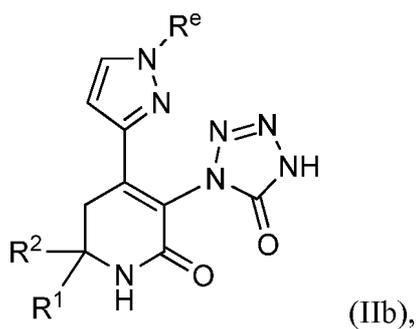
como alternativa, R^6 y R^7 , junto con los átomos de carbono al que están unidos, se combinan para formar un anillo carbocíclico de 6 miembros;

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

R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-8} y -(CH₂)_n- carbociclo C_{3-6}); y

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

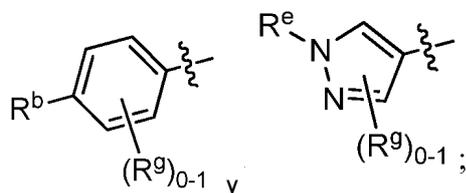
5. Un compuesto de Fórmulas (Iib), (IId) o (Ile) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4:



5

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

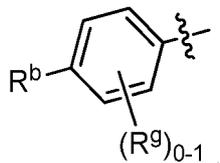
10 R^1 se selecciona independientemente entre:



15 R^2 se selecciona independientemente entre: CF_3 y CH_3 ;
 R^6 se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 OH, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CO(alquilo C_{1-4}) y $-(CH_2)_{0-1}$ -cicloalquilo C_{3-4} ;
 R^b se selecciona independientemente entre: $-(CH_2)_{1-6}CF_3$, $-(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$, $-O(CH_2)_{1-6}CF_3$ y $-O(CH_2)_{1-4}CF_2CF_3$;
 R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_{1-6}CF_3$ y $-(CH_2)_{0-1}$ -cicloalquilo C_{3-4} ;
 y R^9 is independientemente halógeno.

20

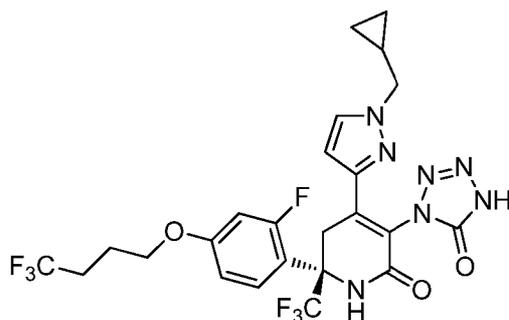
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que: R¹ es



- 5 7. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-6, en donde el compuesto se selecciona entre
 (S)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona;
 (S)-4-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona;
 10 (S)-4-(1-ciclobutil-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona;
 (S)-4-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona;
 (S)-6-(2-fluoro-4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-4-(1-isopropil-1H-pirazol-3-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona;
 15 (S)-4-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona;
 (S)-6-(2-fluoro-4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-4-(1-isobutil-1H-pirazol-3-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona;
 20 (S)-4-(1-etil-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona;
 (S)-4-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona;
 (S)-6-(2-(fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-4-(1-isobutil-1H-pirazol-3-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona;
 25 (S)-4-(1-(ciclobutilmetil)-1H-pirazol-3-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona;
 (S)-4-(5-acetiltiofen-2-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona;
 30 (6S)-4-(5-(1-hidroxietil)tiofen-2-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona;
 (S)-4-(1-(ciclopropilmetil)-1H-pirazol-3-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-6-(4-(5,5,5-trifluoropentil)fenil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona;
 (S)-4-(5-ciclopropiltiazol-2-il)-6-(2-fluoro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona;
 35 (S)-4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-6-(4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-6-(trifluorometil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona;
 (S)-6-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil)-4-(5-etiltiofen-2-il)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona;
 40 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo, un solvato o un hidrato del mismo.

8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto tiene la fórmula siguiente:

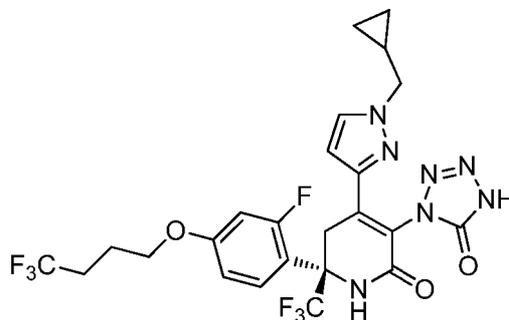
45



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

mismo.

9. Un compuesto de la reivindicación 8, en donde el compuesto es:



5

10. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

10 11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el compuesto tiene valores de Cl_{50} de hMGAT2 $\leq 1 \mu\text{M}$, usando el ensayo de LCMS de MGAT2.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el compuesto tiene valores de Cl_{50} de hMGAT2 $\leq 0,5 \mu\text{M}$, usando el ensayo de LCMS de MGAT2.

15

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el compuesto tiene valores de Cl_{50} de hMGAT2 $\leq 0,1 \mu\text{M}$, usando el ensayo de LCMS de MGAT2.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y que comprende además un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP4).

20

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en terapia.

25 16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento de al menos una enfermedad o un trastorno seleccionados del grupo que consiste en diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hígado graso no alcohólico (NAFLD), incluyendo esteatohepatitis no alcohólica (NASH), retinopatía, neuropatía, nefropatía, cicatrización retardado de las heridas, aterosclerosis y sus secuelas, funcionamiento cardíaco anómalo, isquemia miocárdica, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), isquemia no cardíaca, trastornos lipídicos y/o glaucoma.

30