

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 864**

51 Int. Cl.:

C07D 491/107 (2006.01)

A61K 31/438 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2010** **E 10743365 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015** **EP 2398809**

54 Título: **Nuevos compuestos espiránicos útiles como inhibidores de la estearoil-coenzima A delta-9 desaturasa**

30 Prioridad:

17.02.2009 US 207784 P

07.10.2009 US 249284 P

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

16.09.2015

73 Titular/es:

MERCK CANADA INC. (100.0%)

16711 Trans-Canada Highway

Kirland QC H9H 3L1, CA

72 Inventor/es:

LACHANCE, NICOLAS;

LECLERC, JEAN-PHILIPPE;

LI, CHUN SING y

MORADEI, OSCAR MIGUEL

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 545 864 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

Nuevos compuestos espiránicos útiles como inhibidores de la estearoil-coenzima A delta-9 desaturasa

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos heteroaromáticos que son inhibidores de estearoil-coenzima A delta-9 desaturasa (SCD) y al uso de tales compuestos para controlar, prevenir y/o tratar afecciones y enfermedades mediadas por la actividad de SCD. Los compuestos de la presente invención son útiles para el control, prevención y tratamiento de afecciones y enfermedades relacionadas con síntesis y metabolismo lipídico anómalos, incluyendo enfermedad cardiovascular, tal como aterosclerosis; obesidad; diabetes; enfermedad neurológica; síndrome metabólico; resistencia a la insulina; cáncer; y esteatosis hepática.

15 **Antecedentes de la invención**

Al menos tres clases de acilo graso-coenzima A (CoA) desaturasas (delta-5, delta-6 y delta-9 desaturasas) son responsables de la formación de dobles enlaces en acilo graso-CoA mono y poliinsaturadas derivadas de fuentes de la dieta o síntesis *de novo* en mamíferos. Las estearoil-CoA desaturasas específicas delta-9 (SCD) catalizan la formación limitante de la velocidad del doble enlace cis en la posición C9-C10 de un acilo graso-CoA monoin saturado. Los sustratos preferentes son estearoil-CoA y palmitoil-CoA, dando como resultado oleoil y palmitoleoil-CoA como componentes principales en la biosíntesis de fosfolípidos, triglicéridos, ésteres de colesterol y ésteres de ceras (Dobrzyn y Natami, *Obesity Reviews*, 6: 169-174 (2005)).

La proteína SCD microsomal de hígado de rata se aisló por primera vez y se caracterizó en 1974 (Strittmatter *et al.*, PNAS, 71: 4565-4569 (1974)). Desde entonces se han clonado y estudiado diversos genes de SCD de mamífero en diversas especies. Por ejemplo, se han identificado dos genes de rata (SCD1 y SCD2, Thiede *et al.*, J. Biol. Chem., 261, 13230-13235 (1986)), Mihara, K., J. Biochem. (Tokio), 108: 1022-1029 (1990)); cuatro genes de ratón (SCD1, SCD2, SCD3 y SCD4) (Miyazaki *et al.*, J. Biol. Chem., 278: 33904-33911 (2003)); y dos genes en el ser humano (SCD1 y ACOD4 (SCD2)), (Zhang, *et al.*, Biochem. J., 340: 255-264 (1991); Beiraghi, *et al.*, Gene, 309: 11-21 (2003); Zhang *et al.*, Biochem. J., 388: 135-142 (2005)). La implicación de las SCD en el metabolismo de los ácidos grasos se conoce en ratas y ratones desde la década de 1970 (Oshino, N., Arch. Biochem. Biophys., 149: 378-387 (1972)). Esto se ha visto apoyado por estudios biológicos de a) ratones Asebia que portan la mutación natural en el gen SCD1 (Zheng *et al.*, Nature Genetics, 23: 268-270 (1999)), b) ratones SCD1-*null* con supresión génica dirigida (Ntambi, *et al.*, PNAS, 99: 11482-11486 (2002), y c) la supresión de la expresión de SCD1 durante la pérdida de peso inducida por leptina (Cohen *et al.*, Science, 297: 240-243 (2002)). Los beneficios potenciales de la inhibición farmacológica de la actividad de SCD se han demostrado con inhibidores de oligonucleótidos antisentido (ASO) en ratones (Jiang, *et al.*, J. Clin. Invest., 115: 1030-1038 (2005)). La inhibición con ASO de la actividad de SCD redujo la síntesis de ácidos grasos y aumentó la oxidación de ácidos grasos en hepatocitos primarios de ratón. El tratamiento de ratones con SCD-ASO dio como resultado la prevención de la obesidad inducida por dieta, la reducción de la adiposidad corporal, hepatomegalia, esteatosis, niveles de insulina y glucosa en plasma posteriores a la ingesta, la reducción de la síntesis *de novo* de ácidos grasos, la disminución de la expresión de genes lipogénicos, y el aumento de la expresión de genes que estimulan el gasto energético en tejidos hepáticos y adiposos. De ese modo, la inhibición de SCD representa una nueva estrategia terapéutica en el tratamiento de la obesidad y los trastornos metabólicos relacionados.

Existen evidencias concluyentes que apoyan que una actividad de SCD elevada en seres humanos está directamente implicada en diversas patologías habituales. Por ejemplo, existe una elevada lipogénesis hepática para la secreción de triglicéridos en pacientes no alcohólicos con enfermedad de hígado graso (Diraison, *et al.*, Diabetes Metabolism, 29: 478-485 (2003)); Donnelly, *et al.*, J. Clin. Invest., 115: 1343-1351 (2005)). La elevada actividad de SCD en el tejido adiposo va estrechamente ligada al desarrollo de resistencia a la insulina (Sjogren, *et al.*, Diabetologia, 51(2): 328-35 (2007)). La lipogénesis *de novo* posterior a la ingesta es considerablemente elevada en sujetos obesos (Marques-Lopes, *et al.*, American Journal of Clinical Nutrition, 73: 252-261 (2001)). La supresión del gen de SCD mejora el Síndrome Metabólico por reducción de triglicéridos en plasma, reducción de la ganancia de peso, aumento de la sensibilidad a la insulina, y reducción de la acumulación lipídica hepática (MacDonald, *et al.*, Journal of Lipid Research, 49(1): 217-29 (2007)). Existe una correlación significativa entre una elevada actividad de SCD y un aumento del perfil de riesgo cardiovascular incluyendo triglicéridos en plasma elevados, un alto índice de masa corporal y HDL en plasma reducido (Attie, *et al.*, J. Lipid Res., 43: 1899-1907 (2002)). La actividad de SCD desempeña un papel principal en el control de la proliferación y supervivencia de células transformadas humanas (Scaglia e Igal, J. Biol. Chem., (2005)). La interferencia del ARN de SCD-1 reduce la supervivencia de células tumorales humanas (Morgan- Lappe, *et al.*, Cancer Research, 67(9): 4390-4398 (2007)).

Otros inhibidores de la actividad de SCD distintos de los oligonucleótidos antisentido mencionados anteriormente incluyen análogos de sustratos de ácidos tia-grasos no selectivos [B. Behrouzian y P.H. Buist, Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids, 68: 107-112 (2003)], ácidos grasos ciclopropenoides (Raju y Reiser, J. Biol. Chem., 242: 379-384 (1967)), ciertos isómeros de ácidos grasos de cadena larga conjugados (Park, *et al.*, Biochim. Biophys. Acta, 1486: 285-292 (2000)), y una serie de derivados heterocíclicos desvelados en los documentos de

publicación de solicitud de paciente internacional publicados WO 2005/011653, WO 2005/011654, WO 2005/011655, WO 2005/011656, WO 2005/011657, WO 2006/014168, WO 2006/034279, WO 2006/034312, WO 2006/034315, WO 2006/034338, WO 2006/034341, WO 2006/034440, WO 2006/034441, WO 2006/034446, WO 2006/086445; WO 2006/086447; WO 2006/101521; WO 2006/125178; WO 2006/125179; WO 2006/125180; WO 2006/125181; WO 2006/125194; WO 2007/044085; WO 2007/046867; WO 2007/046868; WO 2007/050124; WO 2007/130075; WO 2007/136746; y WO 2008/074835, todos ellos asignados a Xenon Pharmaceuticals, Inc. También se desvelan inhibidores de SCD en los siguientes documentos de publicación de solicitud de patente internacional publicados: WO 2008/074835; WO 2008/074824; WO 2008/036715; WO 2008/044767; WO 2008/029266; WO 2008/062276; y WO 2008/127349.

También se han publicado diversos documentos de solicitud de patente internacional asignados a Merck Frosst Canada Ltd. que desvelan inhibidores de SCD útiles para el tratamiento de obesidad y diabetes de Tipo 2: WO 2006/130986 (14 de diciembre de 2006); WO 2007/009236 (25 de enero de 2007); WO 2007/056846 (24 de mayo de 2007); WO 2007/071023 (28 de junio de 2007); WO 2007/134457 (29 de noviembre de 2007); WO 2007/143823 (21 de diciembre de 2007); WO 2007/143824 (21 de diciembre de 2007); WO 2008/017161 (14 de febrero de 2008); WO 2008/046226 (24 de abril de 2008); WO 2008/064474 (5 de junio de 2008); y US 2008/0182838 (31 de julio de 2008).

El documento de Patente WO 2008/003753 (asignado a Novartis) desvela una serie de análogos de pirazolo[1,5-a]pirimidina como inhibidores de SCD; los documentos de Patente WO 2007/143697 y WO 2008/024390 (asignados a Novartis y Xenon Pharmaceuticals) desvelan derivados heterocíclicos como inhibidores de SCD; y el documento de Patente WO 2008/096746 (asignado a Takeda Pharmaceutical) y el documento de Patente WO 2008/056687 (asignado a Daiichi) desvelan compuestos espiránicos como inhibidores de SCD.

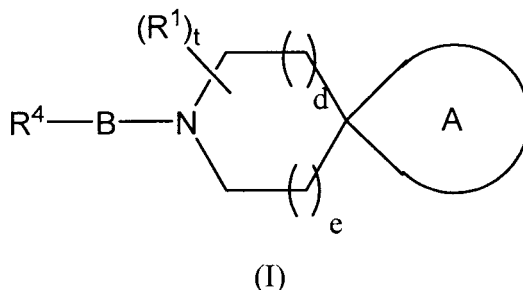
También han descrito inhibidores de SCD de molécula pequeña (a) G. Liu, *et al.*, "Discovery of Potent, Selective, Orally Bioavailable SCD1 Inhibitors," en J. Med. Chem., 50: 3086-3100 (2007); (b) H. Zhao, *et al.*, "Discovery of 1-(4-phenoxy-piperidin-1-yl)-2-arylaminoethanone SCD 1 inhibitors," Bioorg. Med. Chem. Lett., 17: 3388-3391 (2007); (c) Z. Xin, *et al.*, "Discovery of piperidine-aryl urea-based stearyl-CoA desaturase 1 inhibitors," Bioorg. Med. Chem. Lett., 18: 4298-4302 (2008); y (d) C. S. Li, *et al.*, "Thiazole analog as stearyl-CoA desaturase 1 inhibitor," Bioorg. Med. Chem. Lett., 19: 5214-5217 (2009) y las referencias en los mismos.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos heteroaromáticos como inhibidores de estearoil-CoA delta-9 desaturasa que son útiles en el tratamiento y/o la prevención de diversas afecciones y enfermedades mediadas por la actividad de SCD incluyendo, pero no limitadas a, las que se relacionan con elevados niveles de lípidos, como, por ejemplo, en la enfermedad de ácido graso no alcohólica, enfermedad cardiovascular, obesidad, diabetes, síndrome metabólico, y resistencia a la insulina.

El papel de la estearoil-coenzima A desaturasa en el metabolismo lipídico se ha descrito por M. Miyazaki y J.M. Ntambi, Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids, 68: 113-121 (2003). El potencial terapéutico de la manipulación farmacológica de la actividad de SCD se ha descrito por A. Dobrzyn and J.M. Ntambi, in "Stearyl-CoA desaturase as a new drug target for obesity treatment," Obesity Reviews, 6: 169-174 (2005).

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos heteroaromáticos de fórmula estructural I:



Estos compuestos heteroaromáticos son eficaces como inhibidores de SCD. Por lo tanto, son útiles para el tratamiento, control o prevención de trastornos sensibles a la inhibición de SCD, tales como diabetes, resistencia a la insulina, trastornos lipídicos, obesidad, aterosclerosis, síndrome metabólico, y cáncer.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también se refiere a métodos para el tratamiento, control, o prevención de trastornos, enfermedades, o afecciones sensibles a la inhibición de SCD en un sujeto con necesidad del mismo por

administración de los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

La presente invención también se refiere a métodos para el tratamiento, control, o prevención de diabetes de Tipo 2, resistencia a la insulina, obesidad, trastornos lipídicos, aterosclerosis, síndrome metabólico, y cáncer por administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención.

La presente invención también se refiere a métodos para el tratamiento, control, o prevención de obesidad por administración de los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente conocido por ser útil para tratar la afección.

La presente invención también se refiere a métodos para el tratamiento, control, o prevención de diabetes de Tipo 2 por administración de los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente conocido por ser útil para tratar la afección.

La presente invención también se refiere a métodos para el tratamiento, control, o prevención de resistencia a la insulina por administración de los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente conocido por ser útil para tratar la afección.

La presente invención también se refiere a métodos para el tratamiento, control, o prevención de aterosclerosis por administración de los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente conocido por ser útil para tratar la afección.

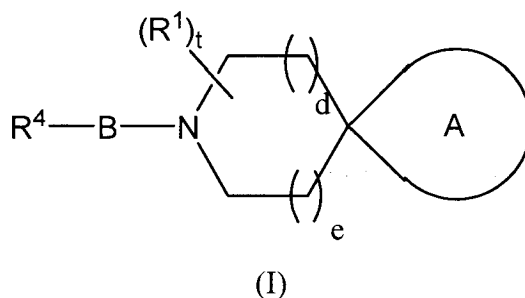
La presente invención también se refiere a métodos para el tratamiento, control, o prevención de trastornos lipídicos por administración de los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente conocido por ser útil para tratar la afección.

La presente invención también se refiere a métodos para el tratamiento, control, o prevención de síndrome metabólico por administración de los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente conocido por ser útil para tratar la afección.

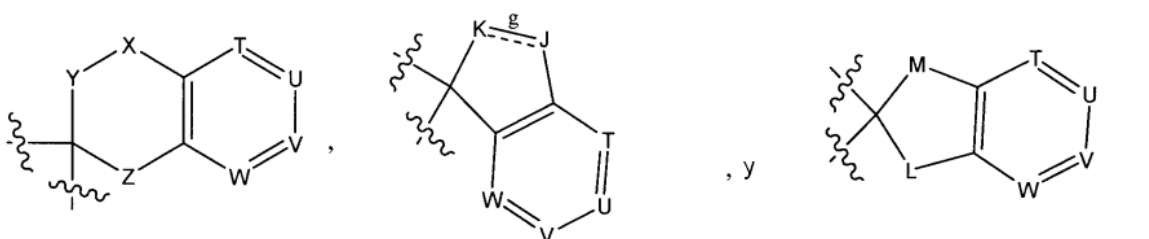
La presente invención también se refiere a métodos para el tratamiento, control, o prevención de cáncer por administración de los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente conocido por ser útil para tratar la afección.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos heteroaromáticos útiles como inhibidores de SCD. Los compuestos de la presente invención se describen mediante la fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que A se selecciona entre el grupo que consiste en:



g es un enlace sencillo o un doble enlace;

J y K se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en: S, O, NH, CH y CH₂, en los que

cada NH está sin sustituir o sustituido con R_g, y en los que cada CH y CH₂ está sin sustituir o sustituido con R², con la condición de que cuando g es un enlace sencillo al menos uno de J y K es CH₂ sin sustituir o sustituido con R², y además con la condición de que cuando g es un doble enlace entonces tanto J como K son CH;

L y M se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en: S, O, NH y CH₂, en los que cada NH está sin sustituir o sustituido con R_g, y en los que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con R²;

T, U, V y W se seleccionan cada uno independientemente entre N y CH, en los que cada CH está sin sustituir o sustituido con R³, con la condición de que al menos dos de T, U, V y W son CH;

X es CH₂, en el que CH₂ está sin sustituir o sustituido con R²;

Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: O, NH y CH₂, en el que cada NH está sin sustituir o sustituido con R_g, y en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con R²;

Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: S, S(O), S(O)₂, O, NH y CH₂, en el que cada NH está sin sustituir o sustituido con R_g, y en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con R²;

B es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionado entre NH, O y S, en el que cualquier CH está sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre R^a, y en el que cualquier NH está sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre R^b;

cada R¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, y alquilo C₁₋₃, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno e hidroxi;

cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) oxo,
- (4) alquilo C₁₋₆,
- (5) (CH₂)_nOR^e,
- (6) (CH₂)_nN(R^e)₂,
- (7) (CH₂)_nC≡N,
- (8) (CH₂)_nCOR^e, y
- (9) (CH₂)_nS(O)_qR^e,

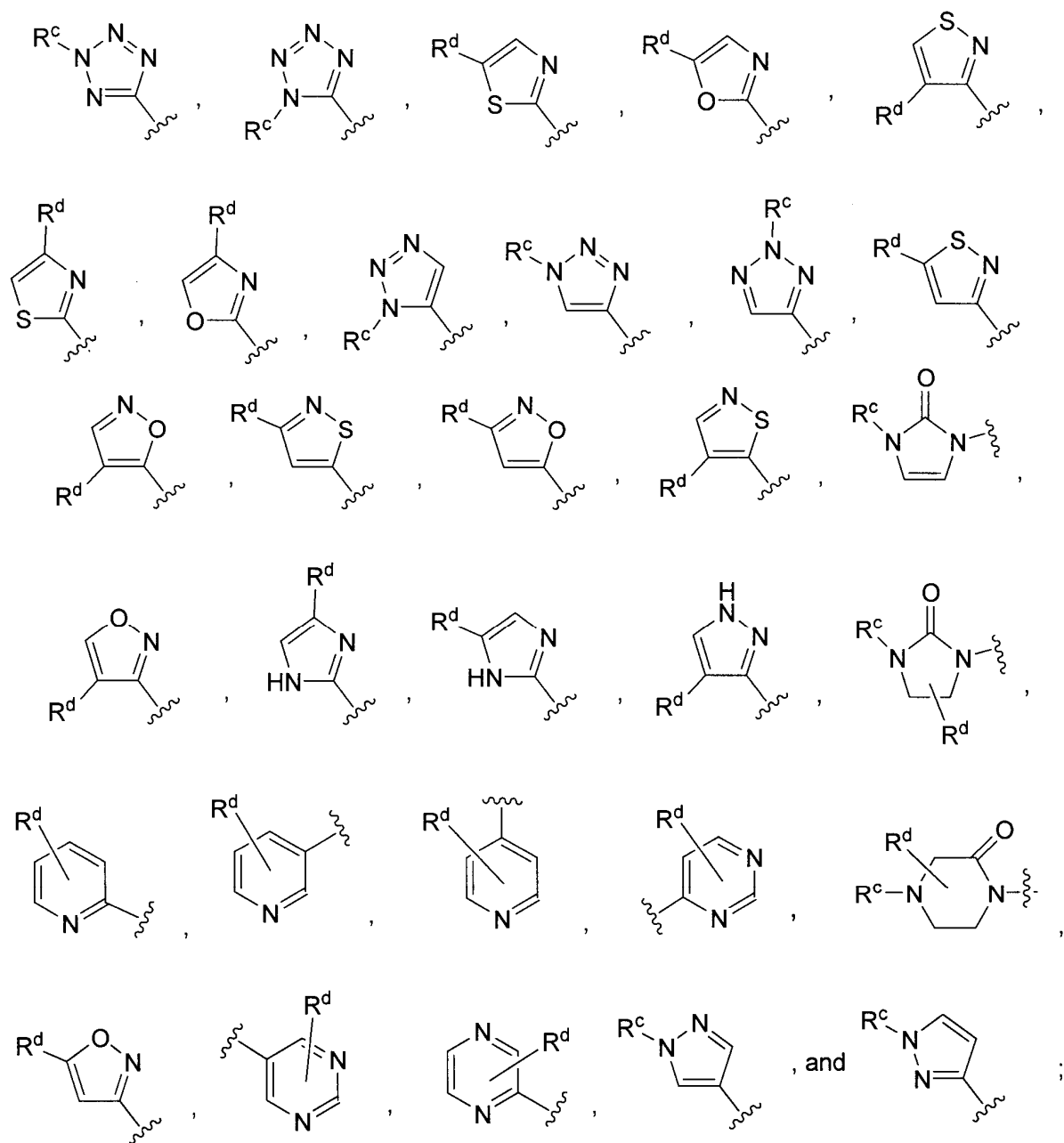
en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con hidroxi o uno a tres halógenos, y en el que cualquier CH₂ en R² está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores;

cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) -alquilo C₁₋₆,
- (4) -alqueno C₁₋₆,
- (5) -Oalquilo C₁₋₆,
- (6) (CH₂)_nOR^e,
- (7) (CH₂)_nN(R^e)₂,
- (8) (CH₂)_nC≡N,
- (9) (CH₂)_nCOR^e, y
- (10) (CH₂)_nS(O)_qR^e,

en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre: hidroxi, halógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloheteroalquilo C₂₋₅, arilo, y heteroarilo en el que alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre: halógeno, hidroxi, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores, y en el que cualquier CH₂ en R³ está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores;

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:



cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

5

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) ciano,
- (4) alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores,
- (5) alcoxi C_{1-4} , sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores,
- (6) alquiltio C_{1-4} , sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores,
- (7) alquilsulfonilo C_{1-4} ,
- (8) $-CO_2H$,
- (9) alquiloxicarbonilo C_{1-4} , y
- (10) alquilcarbonilo C_{1-4} ;

10

15

cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno, y
- (2) alquilo C_{1-4} ,

20

en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores;
cada R^c se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 5 (1) $-(CH_2)_mCO_2H$,
(2) $-(CH_2)_mCO_2$ alquilo C_{1-3} ,
(3) $-(CH_2)_m-NR^b-(CH_2)_pCO_2H$,
(4) $-(CH_2)_m-NR^b-(CH_2)_pCO_2$ alquilo C_{1-3} ,
(5) $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_pCO_2H$,
(6) $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_pCO_2$ alquilo C_{1-3} ,
10 (7) $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_pCO_2H$, y
(8) $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_pCO_2$ alquilo C_{1-3} ,

en el que cualquier CH_2 en R^c está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores;

15 cada R^d se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) $-(CH_2)_nCO_2H$,
(2) $-(CH_2)_nCO_2$ alquilo C_{1-3} ,
(3) $-(CH_2)_n-NR^b-(CH_2)_pCO_2H$,
20 (4) $-(CH_2)_n-NR^b-(CH_2)_pCO_2$ alquilo C_{1-3} ,
(5) $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_pCO_2H$,
(6) $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_pCO_2$ alquilo C_{1-3} ,
(7) $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_pCO_2H$, y
25 (8) $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_pCO_2$ alquilo C_{1-3} ,

en el que cualquier CH_2 en R^d está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, y alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores;
cada R^e se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 30 (1) hidrógeno, y
(2) alquilo C_{1-6} ,

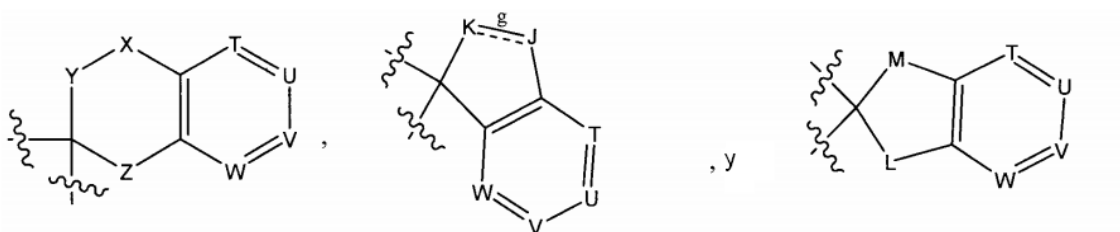
en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, ciano, -alcoxi C_{1-4} , -alquiltio C_{1-4} , -alquilsulfonilo C_{1-4} , $-CO_2H$, y $-CO_2$ alquilo C_{1-4} ;
35 cada R_g se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno, y
(2) alquilo C_{1-6} ,

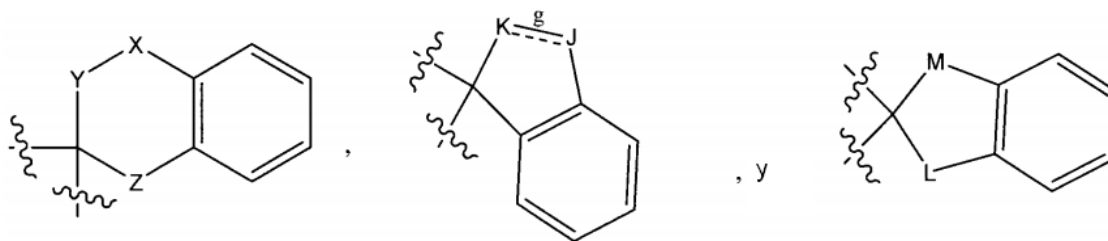
- 40 m es un número entero de 1 a 3;
n es un número entero de 0 a 3;
p es un número entero de 1 a 3;
q es un número entero de 1 a 2;
t es un número entero de 0 a 8;
45 d es un número entero de 0 a 2; y
e es un número entero de 0 a 2,
con la condición de que $d + e$ es 2.

En una realización de la presente invención, A se selecciona entre el grupo que consiste en:

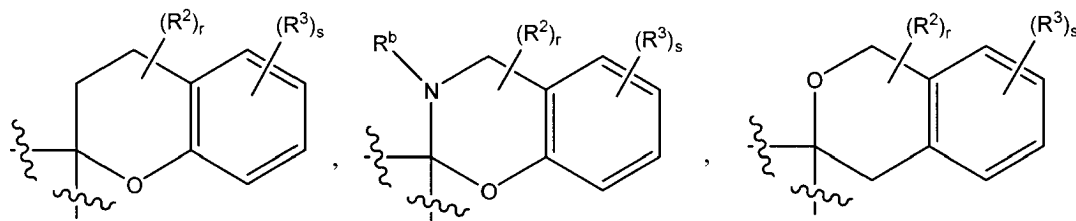
50



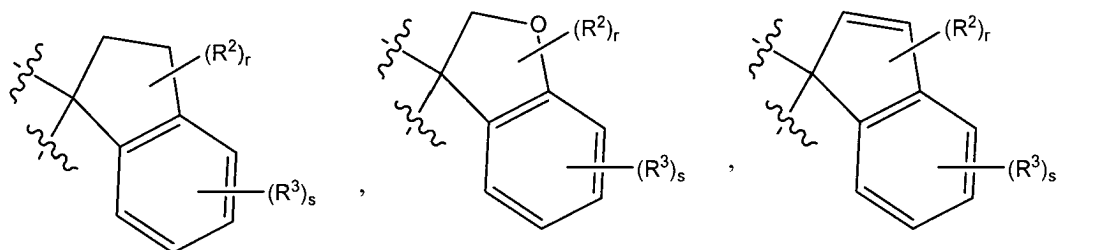
En una clase de esta realización, A se selecciona entre el grupo que consiste en:



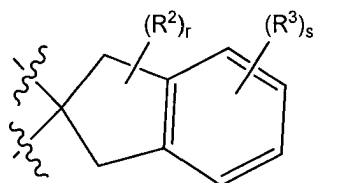
En otra clase de esta realización, A se selecciona entre el grupo que consiste en:



5

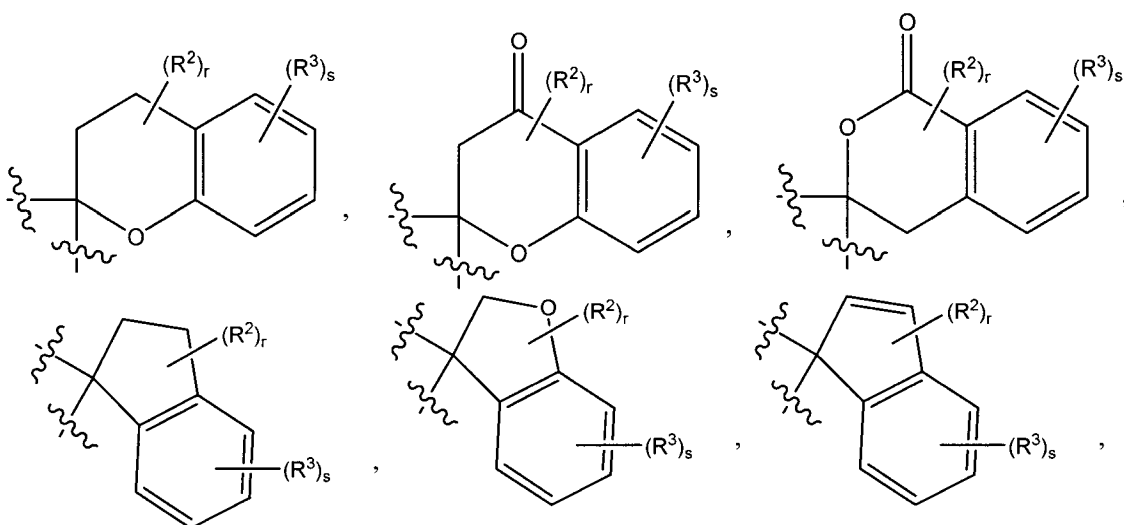


y

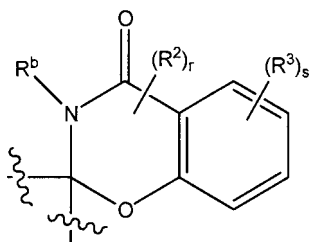


10

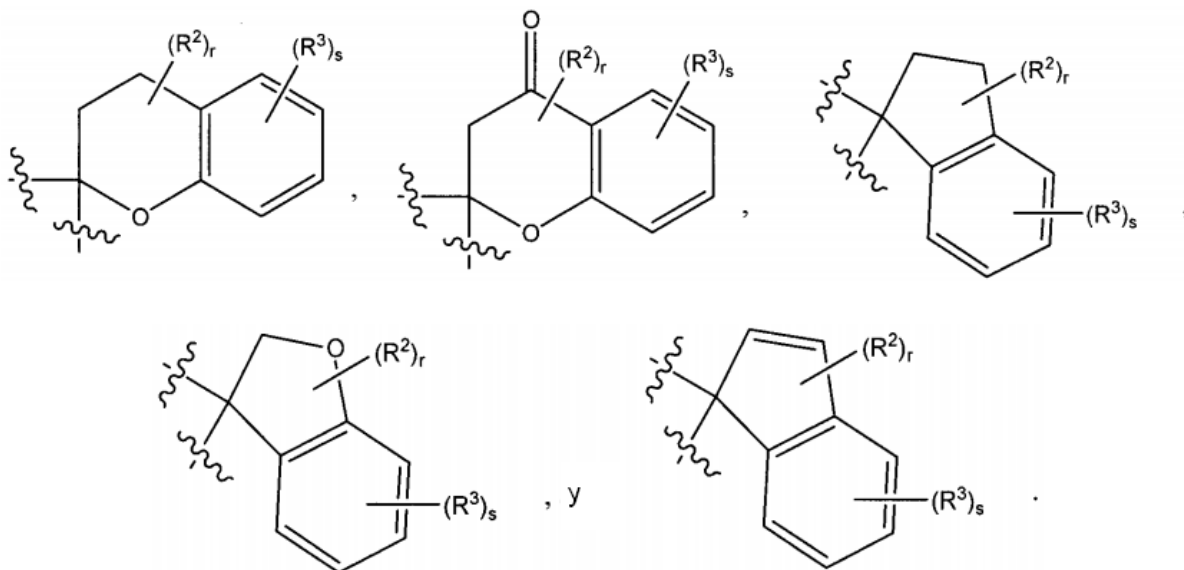
En otra clase de esta realización, A se selecciona entre el grupo que consiste en:



15 y

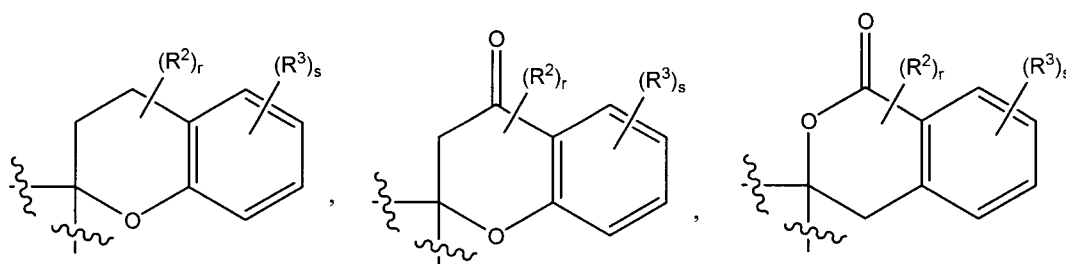


En otra clase de esta realización, A se selecciona entre el grupo que consiste en:

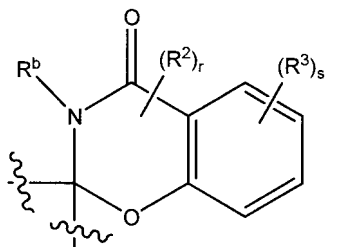


5

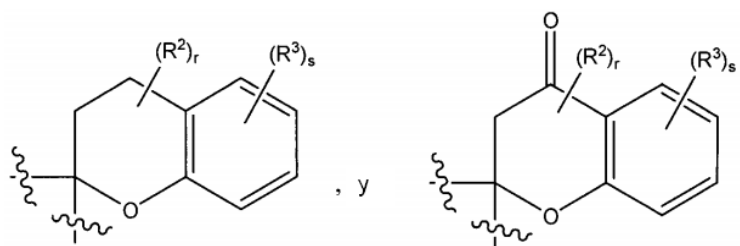
En otra clase de esta realización, A se selecciona entre el grupo que consiste en:



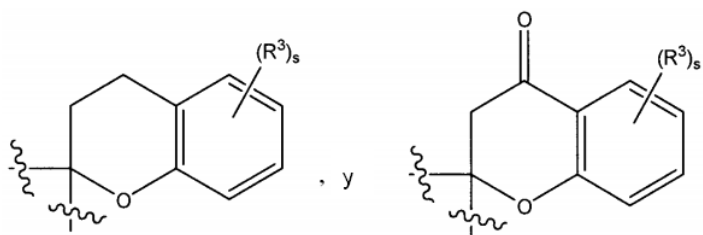
10 y



En otra clase de esta realización, A se selecciona entre el grupo que consiste en:

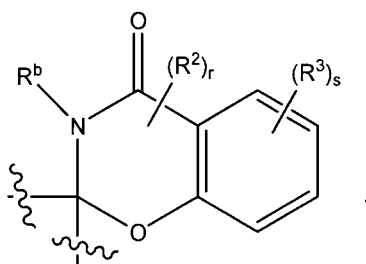


En otra clase de esta realización, A se selecciona entre el grupo que consiste en:



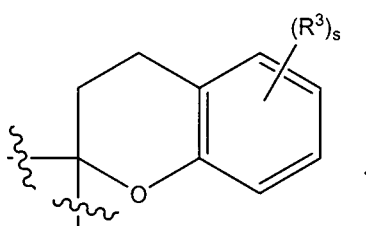
5

En otra clase de esta realización, A es:

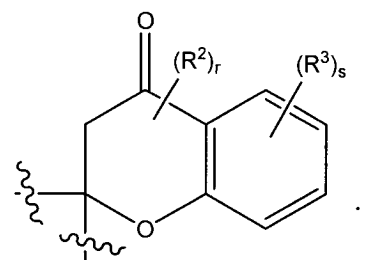


10

En otra clase de esta realización, A es:

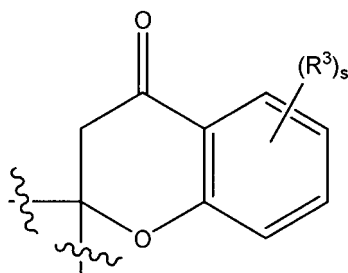


15 En otra clase de esta realización, A es:

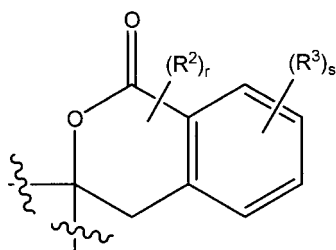


En otra clase de esta realización, A es:

20

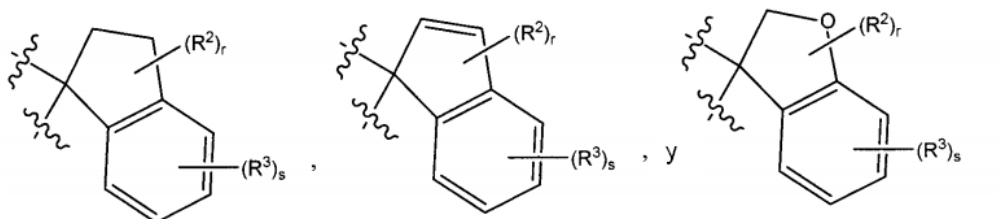


En otra clase de esta realización, A es:



5

En otra clase de esta realización, A se selecciona entre el grupo que consiste en:



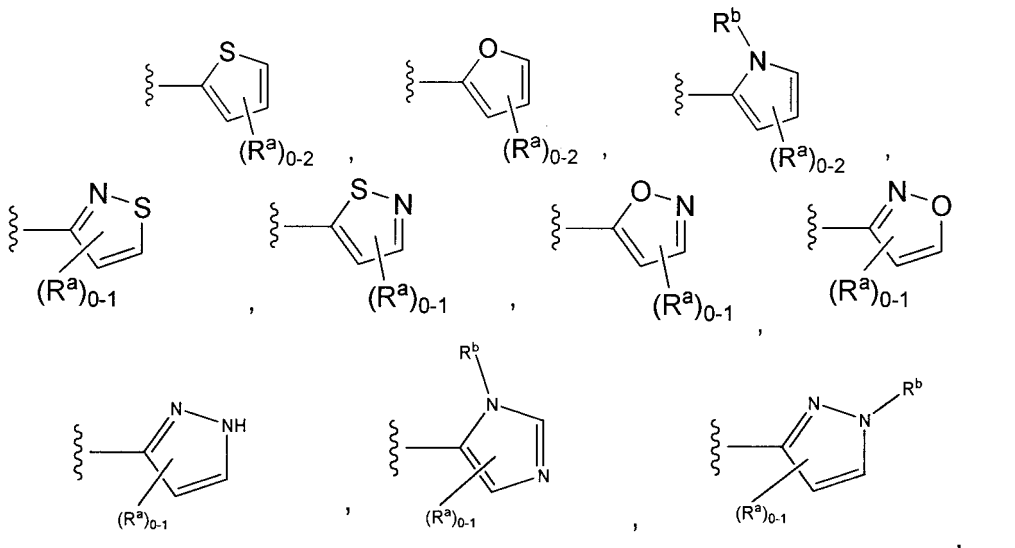
10

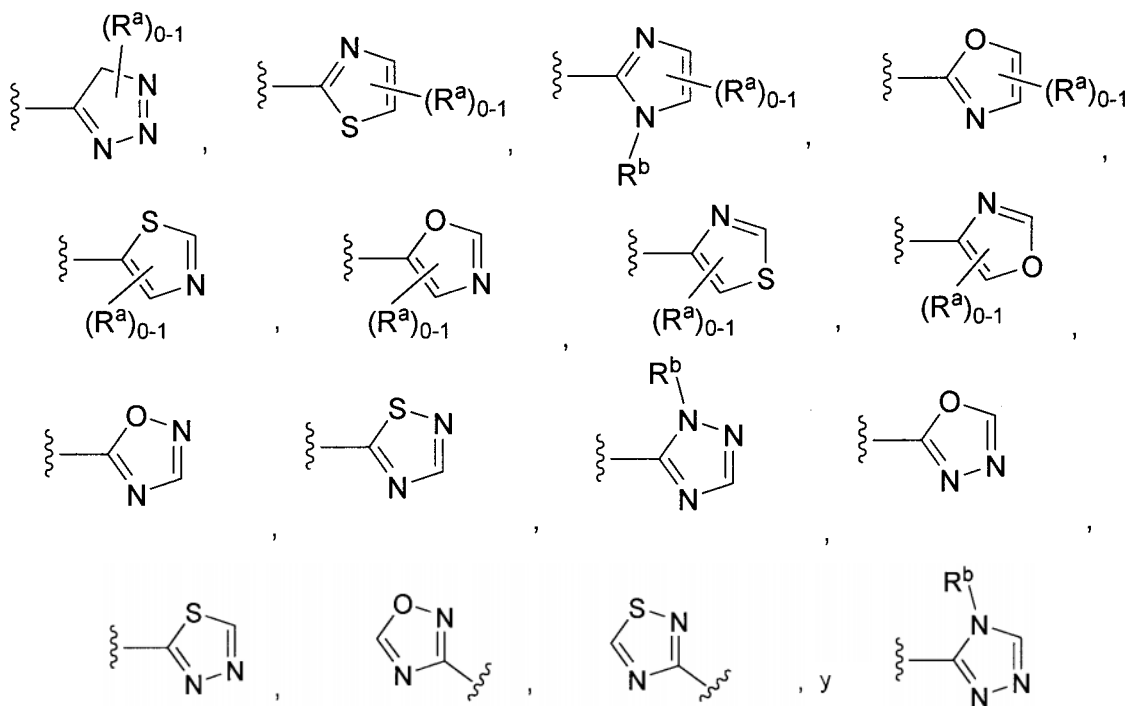
En otra realización de la presente invención, B es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre NH, O y S, en el que cualquier CH está sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre R^a, y en el que cualquier NH está sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre R^b.

15

En otra clase de esta realización B es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre NH, O y S, en el que cualquier CH está sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre R^a, y en el que NH está sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre R^b.

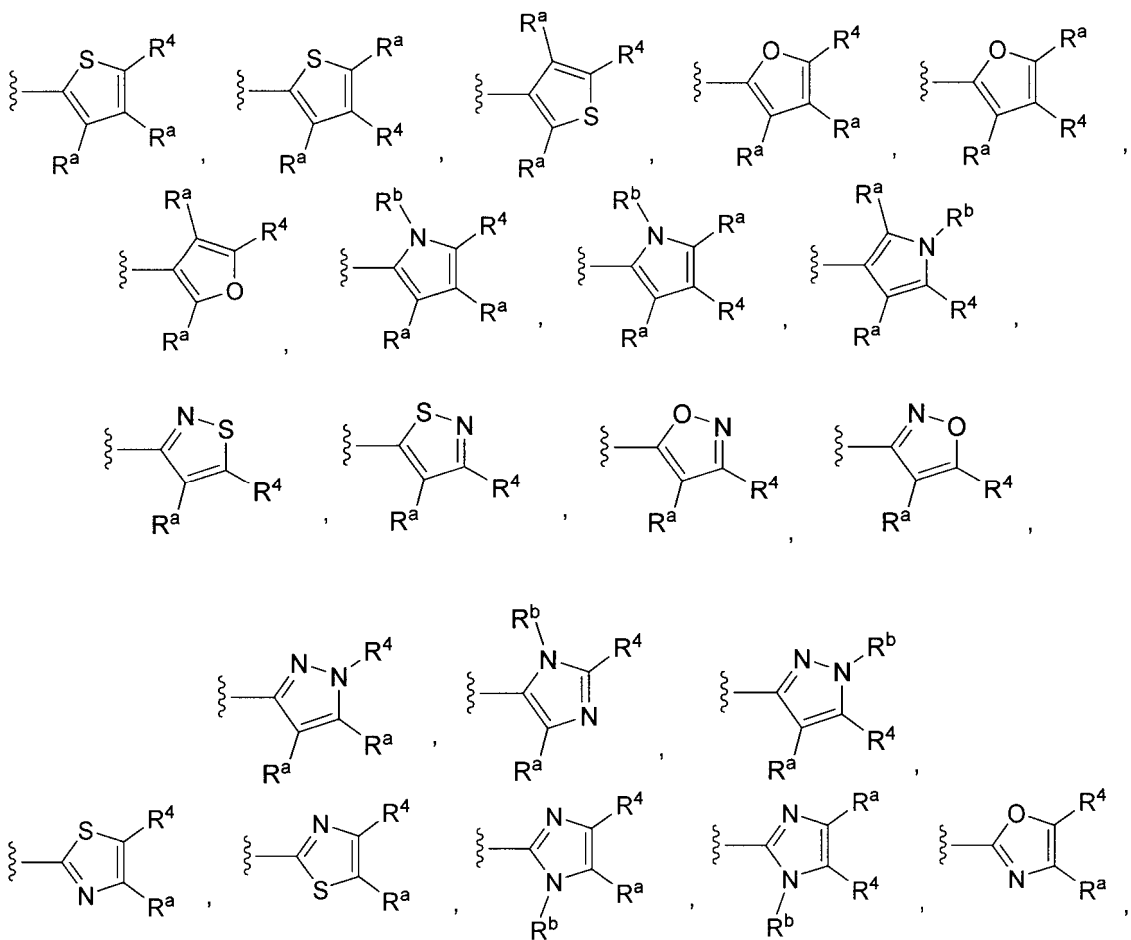
20 En otra clase de esta realización, B se selecciona entre el grupo que consiste en:



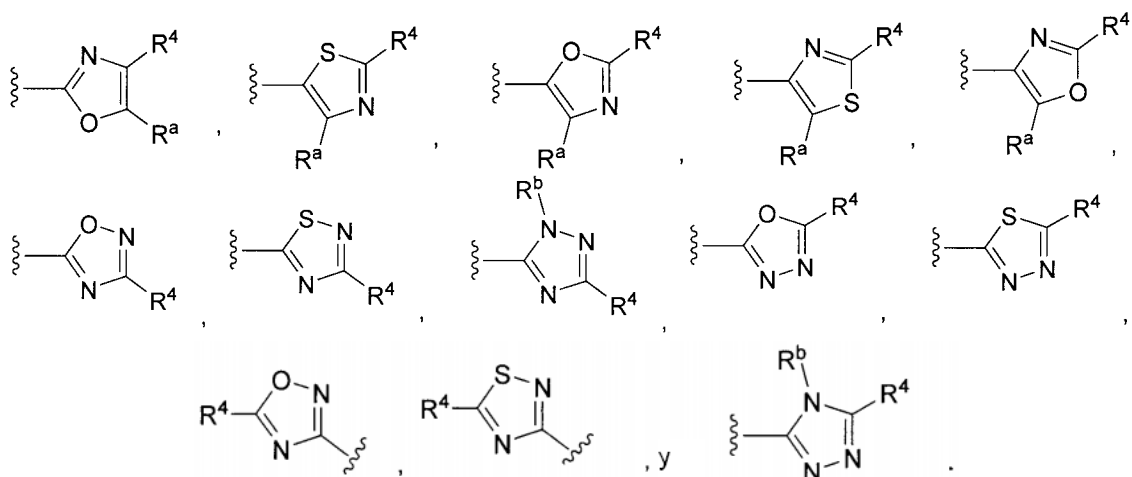


5

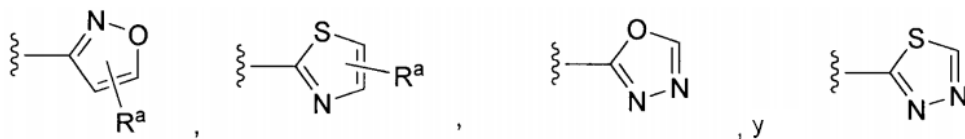
En otra clase de esta realización, B se selecciona entre el grupo que consiste en:



10

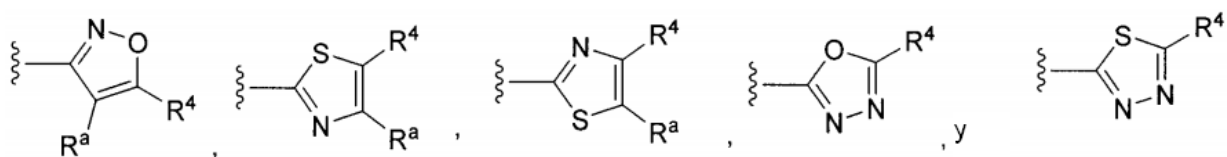


5 En otra clase de esta realización, B se selecciona entre el grupo que consiste en:

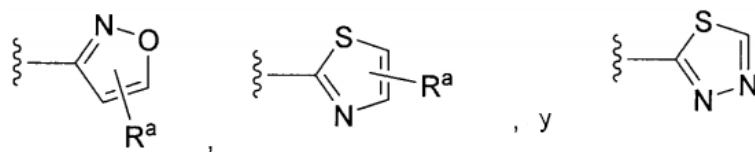


En otra clase de esta realización, B se selecciona entre el grupo que consiste en:

10

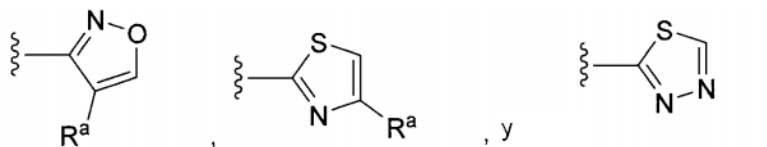


En otra clase de esta realización, B se selecciona entre el grupo que consiste en:



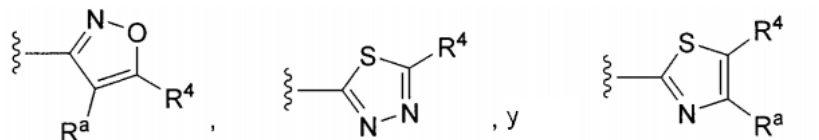
15

En otra clase de esta realización, B se selecciona entre el grupo que consiste en:

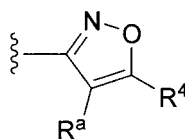


20

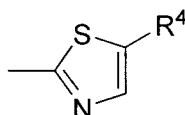
En otra realización de la presente invención, B- R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en:



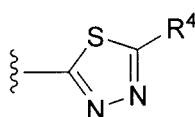
En una clase de esta realización, B-R⁴ es



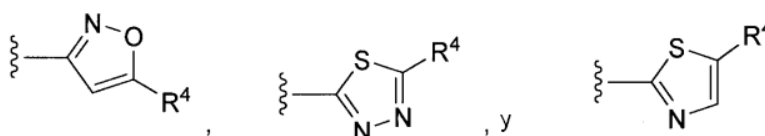
5 En otra clase de esta realización, B-R⁴ es



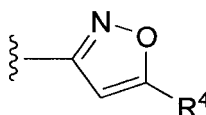
10 En otra clase más de esta realización, B-R⁴ es



En otra realización de la presente invención, B-R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:



15 En una clase de esta realización, B-R⁴ es



20 En otra realización de la presente invención, J y K se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en: S, O, NH, CH y CH₂, en los que cada NH está sin sustituir o sustituido con R⁹, y en los que cada CH y CH₂ está sin sustituir o sustituido con R², con la condición de que cuando g es un enlace sencillo al menos uno de J y K es CH₂ sin sustituir o sustituido con R², y además con la condición de que cuando g es un doble enlace entonces tanto J como K son CH. En una clase de esta realización, J y K se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en: O, NH, CH y CH₂, en los que cada NH está sin sustituir o sustituido con R⁹, y en los que cada CH y CH₂ está sin sustituir o sustituido con R², con la condición de que cuando g es un enlace sencillo al menos uno de J y K es CH₂ sin sustituir o sustituido con R², y además con la condición de que cuando g es un doble enlace entonces tanto J como K son CH. En otra clase de esta realización, g es un enlace sencillo, J es O y K es CH₂, en el que CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, g es un enlace sencillo, J es O y K es C=O. En otra clase de esta realización, g es un enlace sencillo, J es CH₂ y K es O, en el que CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, g es un enlace sencillo, J es CH₂ y K es O. En otra clase de esta realización, g es un enlace sencillo, J es CH₂ y K es O, en el que CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, g es un enlace sencillo, J es C=O y K es O. En otra clase de esta realización, g es un enlace sencillo, J y K son CH₂, en los que CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, g es un enlace sencillo, J es C=O y K es CH₂. En otra clase de esta realización, g es un enlace sencillo, J es CH₂ y K es C=O.

40 En otra clase de esta realización, g es un doble enlace, J y K se seleccionan entre N y CH, en los que cada NH está sin sustituir o sustituido con R_g, y en los que cada CH está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, g es un doble enlace, J y K son CH, en los que cada CH está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, g es un doble enlace, J y K son CH.

45 En otra realización de la presente invención, L y M se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en: S, O, NH y CH₂, en los que cada NH está sin sustituir o sustituido con R_g, y en los que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En una clase de esta realización, M y L se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en: S, O, NH y CH₂, en los que NH está sin sustituir o sustituido con

Rg, y en los que CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, M y L se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en: O, NH y CH₂, en los que NH está sin sustituir o sustituido con R⁹, y en los que CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, g es un enlace sencillo, M y L son CH₂, en los que CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta

5 realización, g es un enlace sencillo, M es C=O y L es CH₂.

En otra realización de la presente invención, T, U, V y W se seleccionan cada uno independientemente entre N y CH, en los que CH está sin sustituir o sustituido con R³. En una clase de esta realización, T, U, V y W son cada uno CH, en los que CH está sin sustituir o sustituido con R³. En otra clase de esta realización, T, U, V y W se seleccionan

10 cada uno independientemente entre N y CH, en los que CH está sin sustituir o sustituido con R³, con la condición de que al menos uno de T, U, V y W es N. En otra clase de esta realización, T, U, V y W se seleccionan cada uno independientemente entre N y CH, en los que CH está sin sustituir o sustituido con R³, con la condición de que uno de T o W es N. En otra clase de esta realización, T es N y U, V y W son CH, en los que CH está sin sustituir o sustituido con R³. En otra clase de esta realización, T, U, V son CH y W es N, en los que CH está sin sustituir o

15 sustituido con R³.

En otra realización de la presente invención, X es CH₂, en el que CH₂ está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre R². En una clase de esta realización de la presente invención, X es CH₂.

En otra realización de la presente invención, Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: O, NH y CH₂, en el que cada NH está sin sustituir o sustituido con R⁹, y en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre R². En una clase de esta realización, Y es CH₂, en el que CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, Y es CH₂.

En otra realización de la presente invención, Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: S, S(O), S(O)₂, O, NH y CH₂, en el que cada NH está sin sustituir o sustituido con R⁹, y en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En una clase de esta realización, Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: S, O, NH y CH₂, en el que cada NH está sin sustituir o sustituido con R⁹, y en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: O, NH y CH₂, en el que cada NH está sin sustituir o sustituido con R⁹, y en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: O y CH₂, en el que CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: O y CH₂. En otra clase de esta realización, Z es CH₂, en el que CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, Z es O.

En otra clase de esta realización, X e Y son CH₂ y Z es O, en los que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, X e Y son CH₂ y Z es O. En otra clase de esta realización, X es C=O, Y es CH₂ y Z es O, en el que CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, X es C=O, Y es CH₂ y Z es O. En otra clase de esta realización, X es C-OH, Y es CH₂ y Z es O. En otra clase de esta realización, X es CH-F, Y es CH₂ y Z es O. En otra clase de esta realización, X es CH₂, Y es -CH-CH₃ y Z es O.

En otra clase de esta realización, X es CH₂, Y es NH y Z es O, en el que NH está sin sustituir o sustituido con R⁹, y en el que CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, X es C=O, Y es NH y Z es O, en el que NH está sin sustituir o sustituido con R⁹. En otra clase de esta realización, X es C=O, Y es NH y Z es O. En otra clase de esta realización, X y Z son CH₂, e Y es NH, en el que NH está sin sustituir o sustituido con R⁹, y en los que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, X es C=O, Y es NH y Z es CH₂, en el que NH está sin sustituir o sustituido con Rg, y en el que CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, X es C=O, Y es NH y Z es CH₂.

En otra clase de esta realización, Y es O, y X y Z son CH₂, en los que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, X es C=O, Y es O y Z es CH₂, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, X es C=O, Y es O y Z es CH₂. En otra clase de esta realización, X e Y son CH₂ y Z es S, en los que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, X es C=O, Y es CH₂ y Z es S, en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con R². En otra clase de esta realización, X es C=O, Y es CH₂ y Z es S.

En otra realización de la presente invención, cada R¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, y alquilo C₁₋₃ en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno e hidroxilo. En una clase de esta realización, cada R¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁₋₃. En otra clase de esta realización, cada R¹ es hidrógeno.

En otra realización de la presente invención, cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, (CH₂)_nOR^e, (CH₂)_nN(R^e)₂, (CH₂)_nC≡N, (CH₂)_nCOR^e, y (CH₂)_nS(O)_qR^e, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con hidroxilo o uno a tres halógenos; y en el que cualquier CH₂ en R²

está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En una clase de esta realización, cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, (CH₂)_nOR^e, (CH₂)_nN(R^e)₂, (CH₂)_nC≡N, y (CH₂)_nCOR^e, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con hidroxilo o uno a tres halógenos; y en el que cualquier CH₂ en R² está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En una subclase de esta clase, cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, y oxo. En otra subclase de esta clase, cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, bromo, cloro, flúor, y oxo. En otra subclase de esta clase, cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, y oxo. En otra subclase de esta clase, cada R² es hidrógeno. En otra subclase de esta clase, cada R² es oxo. En otra clase de esta realización, cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₆, y -OR^e, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con hidroxilo o uno a tres halógenos. En una subclase de esta clase, cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₆, y -OH. En otra subclase de esta clase, cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, flúor, oxo, -CH₃, y -OH.

En otra realización de la presente invención, cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_nOR^e, -(CH₂)_nN(R^e)₂, -(CH₂)_nC≡N, -(CH₂)_nCOR^e, y -(CH₂)_nS(O)_qR^e, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre: hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloheteroalquilo C₂₋₅, arilo, y heteroarilo en el que alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre: halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores, y en el que cualquier CH₂ en R³ está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En una clase de esta realización, más amplia: cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, y (CH₂)_nOR^e, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre: hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloheteroalquilo C₂₋₅, arilo, y heteroarilo en el que alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre: halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En otra clase de esta realización, cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, y (CH₂)_nOR^e, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre: hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloheteroalquilo C₂₋₅, arilo, y heteroarilo en el que alquilo, cicloalquilo, y fenilo están sin sustituir o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre: hidrógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En otra clase de esta realización, cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, Cl, Br, F, I, -CH₃, -CF₃, -CH₂CH₃, -CH=CH₂, -OCH₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -O(CH₂)₂CH₃, O-CH₂-ciclopropilo, O-CH₂-difluorofenilo, y -OH. En otra clase de esta realización, cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: Cl, Br, F, I, -CH₃, -CF₃, -CH₂CH₃, -CH=CH₂, -OCH₃, -OCF₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂F, -O(CH₂)₂CH₃, O-CH₂-ciclopropilo, O-CH₂-difluorofenilo, y -OH.

En otra realización de la presente invención, cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, Cl, Br, -CH₃, -CF₃, y -OCF₃. En una clase de esta realización, cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: Cl, Br, -CH₃, -CF₃, y -OCF₃.

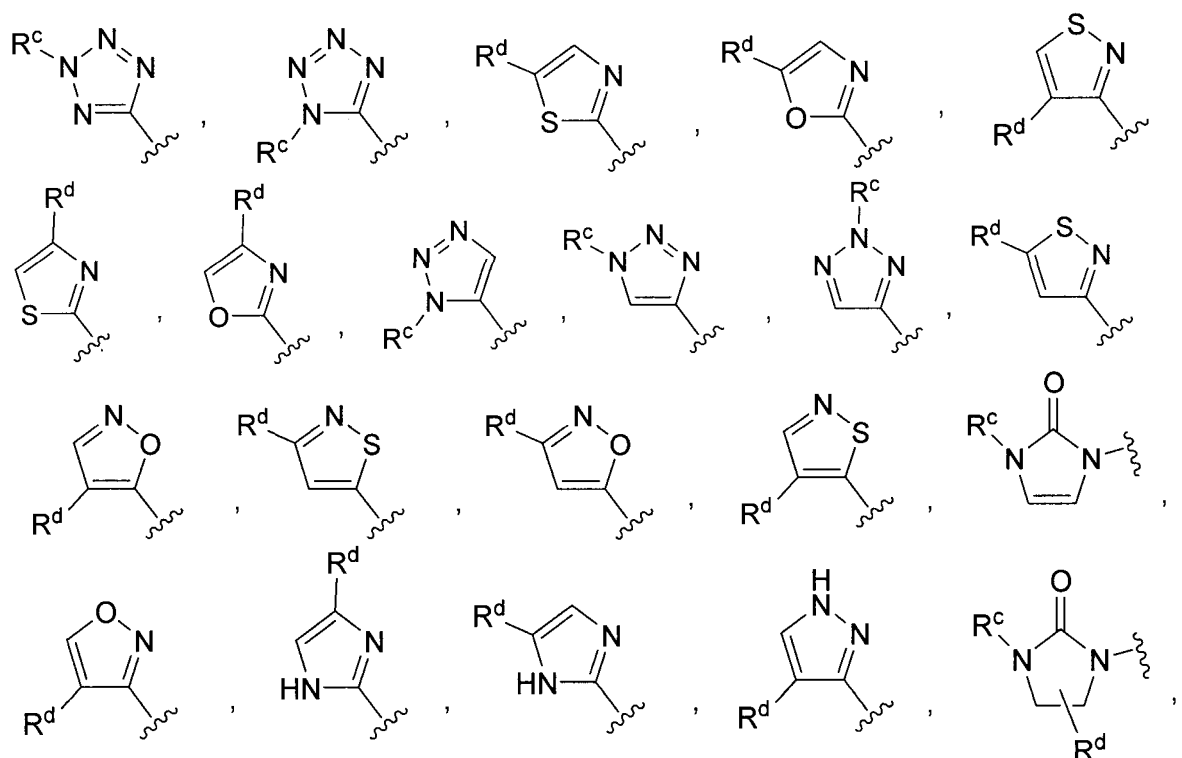
En otra realización de la presente invención, R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, (CH₂)_nOR^e, (CH₂)_nN(R^e)₂, (CH₂)_nC≡N, (CH₂)_nCOR^e, y (CH₂)_nS(O)_qR^e, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con hidroxilo o uno a tres halógenos; y en el que cualquier CH₂ en R³ está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En una clase de esta realización, R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, (CH₂)_nOR^e, (CH₂)_nN(R^e)₂, (CH₂)_nC≡N, y (CH₂)_nCOR^e, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con hidroxilo o uno a tres halógenos; y en el que cualquier CH₂ en R³ está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En una clase de esta realización, R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -OH, y -Oalquilo C₁₋₆, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con hidroxilo o uno a tres halógenos; y en el que cualquier CH₂ en R³ está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En una subclase de esta clase, R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -OH, y -Oalquilo C₁₋₆. En otra subclase de esta clase, R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -OH, y -Oalquilo C₁₋₆, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con hidroxilo o uno a tres halógenos, y en el que cualquier CH₂ en R³ está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, -OH, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a

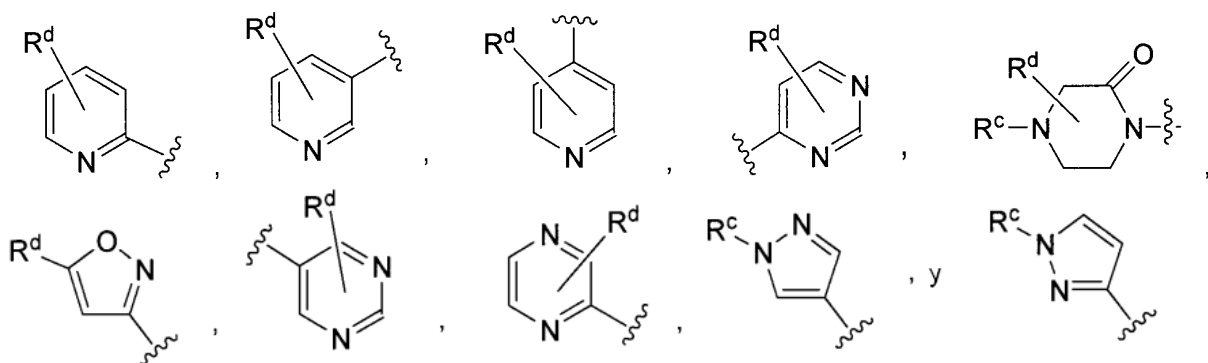
cinco flúores. En otra subclase de esta clase, R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -OH, y -Oalquilo C_{1-6} . En otra subclase de esta clase, R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -OH y OCH_3 . En otra subclase de esta clase, R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -OH y OCH_3 . En otra subclase de esta clase, R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, y halógeno. En otra subclase de esta clase, R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, bromo, cloro y flúor. En otra subclase de esta clase, R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, cloro y flúor. En otra subclase de esta clase, R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, y cloro. En otra subclase de esta clase, R^3 es cloro. En otra subclase de esta clase, R^3 es halógeno. En otra subclase de esta clase, R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: bromo, cloro y flúor. En otra subclase de esta clase, R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: cloro y flúor. En otra clase de esta realización, R^3 es cloro.

En una clase de esta realización, R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-6} , -Oalquilo C_{1-6} , $(CH_2)_nOR^e$, $(CH_2)_nN(R^e)_2$, $(CH_2)_nC\equiv N$, y $(CH_2)_nCOR^e$, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con hidroxilo o uno a tres halógenos; y en el que cualquier CH_2 en R^3 está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En una clase de esta realización, R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-6} , -OH, y -Oalquilo C_{1-6} , en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con hidroxilo o uno a tres halógenos; y en el que cualquier CH_2 en R^3 está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores.

En otra realización de la presente invención, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en: heteroarilo, y cicloheteroarilo, en el que cualquier grupo NH está sin sustituir o sustituido con R^c , y en el que cualquier grupo CH o CH_2 está sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre R^d . En una clase de esta realización, R^4 es heteroarilo, en el que cualquier grupo NH está sin sustituir o sustituido con R^c , y en el que cualquier grupo CH o CH_2 está sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre R^d . En una clase de esta realización, R^4 es heteroarilo, en el que cualquier grupo NH está sin sustituir o sustituido con R^c , y en el que cualquier grupo CH está sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre R^d . En otra clase de esta realización, R^4 es cicloheteroarilo, en el que cualquier grupo NH está sin sustituir o sustituido con R^c , y en el que cualquier grupo CH o CH_2 está sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre R^d . En otra clase de esta realización, R^4 es cicloheteroarilo, en el que cualquier grupo NH está sin sustituir o sustituido con R^c , y en el que cualquier grupo CH_2 está sin sustituir o sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre R^d .

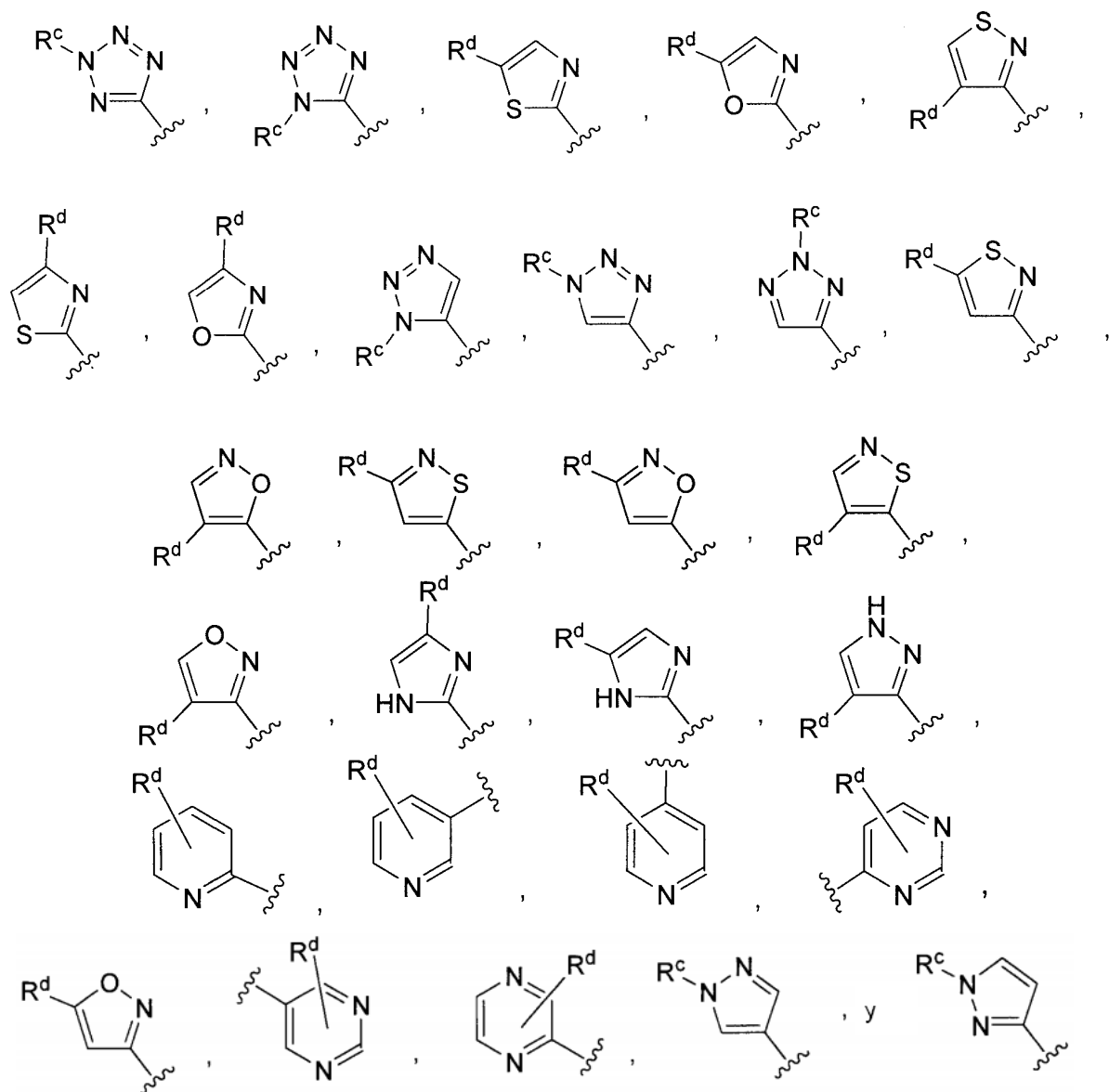
En otra realización de la presente invención, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en:





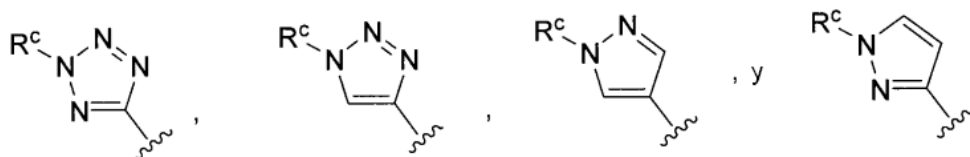
En una clase de esta realización, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en:

5

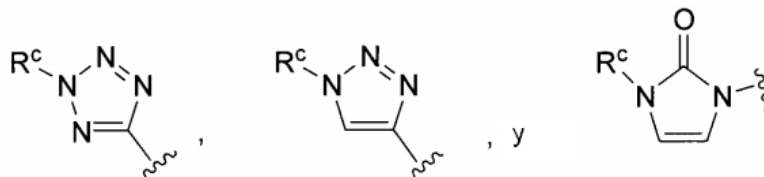


10

En una clase de esta realización, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en:

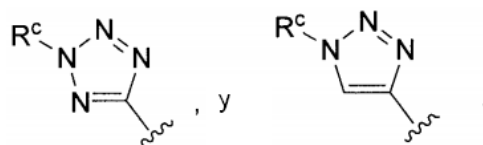


En otra clase de esta realización, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en:



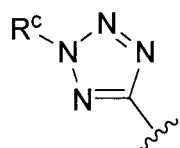
5

En otra clase de esta realización, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en:



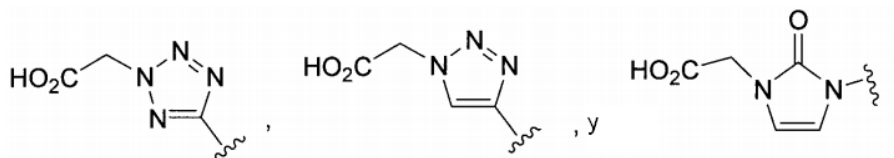
10

En otra clase de esta realización, R^4 es:



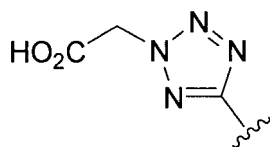
15

En otra clase de esta realización, R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en:



20

En otra clase de esta realización, R^4 es:



25

En otra realización de la presente invención, cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores, alcoxi C_{1-4} , sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores, alquiltio C_{1-4} , sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores, alquilsulfonilo C_{1-4} , $-CO_2H$, alquiloxycarbonilo C_{1-4} , y alquilcarbonilo C_{1-4} . En una clase de esta realización, R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, ciano, y alquilo C_{1-4} , sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En otra clase de esta realización, R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, y alquilo C_{1-4} , sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En otra clase de esta realización, R^a es hidrógeno. En otra clase de esta realización, R^a es alquilo C_{1-4} , sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En otra clase de esta realización, R^a es alquilo C_{1-4} .

30

En otra realización de la presente invención, cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste

en: hidrógeno, y alquilo C₁₋₄, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En una clase de esta realización, R^b es hidrógeno. En otra clase de esta realización, R^b es alquilo C₁₋₄, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En otra clase de esta realización, R^b es alquilo C₁₋₄.

- 5 En otra realización de la presente invención, cada R^c se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_mCO₂H, -(CH₂)_mCO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_m-NR^b-(CH₂)_pCO₂H, -(CH₂)_m-NR^b-(CH₂)_pCO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_pCO₂H, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_pCO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_pCO₂H, y -(CH₂)_m-S-(CH₂)_pCO₂alquilo C₁₋₃, en el que cualquier CH₂ en R^c está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En otra clase de esta realización, R^c se selecciona entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_mCO₂H, -(CH₂)_mCO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_mCOOH, -(CH₂)_mCOalquilo C₁₋₃, -(CH₂)_mCOH, -(CH₂)_mCOalquilo C₁₋₃, -(CH₂)_m-NR^b-(CH₂)_pCO₂H, -(CH₂)_m-NR^b-(CH₂)_pCO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_pCO₂H, y -(CH₂)_m-O-(CH₂)_pCO₂alquilo C₁₋₃, en el que cualquier CH₂ en R^c está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En otra clase de esta realización, R^c se selecciona entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_mCO₂H, -(CH₂)_mCO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_mCOOH, -(CH₂)_mCOalquilo C₁₋₃, -(CH₂)_mCOH, y -(CH₂)_mCOalquilo C₁₋₃, en el que cualquier CH₂ en R^c está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En otra clase de esta realización, R^c se selecciona entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_mCO₂H, -(CH₂)_mCO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_mCOOH, -(CH₂)_mCOalquilo C₁₋₃, -(CH₂)_mCOH, -(CH₂)_mCOalquilo C₁₋₃, -(CH₂)_m-NR^b-(CH₂)_pCO₂H, -(CH₂)_m-NR^b-(CH₂)_pCO₂alquilo C₁₋₃, en el que cualquier CH₂ en R^c está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En otra clase de esta realización, R^c se selecciona entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_mCO₂H, y -(CH₂)_mCO₂alquilo C₁₋₃, en el que cualquier CH₂ en R^c está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En otra clase de esta realización, R^c es -(CH₂)_mCO₂H. En otra clase de esta realización, R^c es -(CH₂)_mCO₂alquilo C₁₋₃.

- En otra realización de la presente invención, cada R^d se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_nCO₂H, -(CH₂)_nCO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_n-NR^b-(CH₂)_pCO₂H, -(CH₂)_n-NR^b-(CH₂)_pCO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_pCO₂H, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_pCO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_pCO₂H, y -(CH₂)_n-S-(CH₂)_pCO₂alquilo C₁₋₃, en el que cualquier CH₂ en R^d está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En otra clase de esta realización, cada R^d se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_nCO₂H, -(CH₂)_nCO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_n-NR^b-(CH₂)_pCO₂H, -(CH₂)_n-NR^b-(CH₂)_pCO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_pCO₂H, y -(CH₂)_n-O-(CH₂)_pCO₂alquilo C₁₋₃, en el que cualquier CH₂ en R^d está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En otra clase de esta realización, R^d se selecciona entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_nCO₂H, -(CH₂)_nCO₂alquilo C₁₋₃, -(CH₂)_n-NR^b-(CH₂)_pCO₂H, y -(CH₂)_n-NR^b-(CH₂)_pCO₂alquilo C₁₋₃, en el que cualquier CH₂ en R^d está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En otra clase de esta realización, R^d se selecciona entre el grupo que consiste en: -(CH₂)_nCO₂H, y -(CH₂)_n-NR^b-(CH₂)_pCO₂H, en el que cualquier CH₂ en R^d está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores. En otra clase de esta realización, R^d se selecciona entre el grupo que consiste en: -CH₂CO₂H, y -NH-CH₂CO₂H. En otra clase de esta realización, R^d es -CH₂CO₂H. En otra clase de esta realización, R^d es -NH-CH₂CO₂H.

- En otra realización de la presente invención, cada R^e se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, y alquilo C₁₋₆, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, ciano, -alcoxi C₁₋₄, -alquiltio C₁₋₄, -alquilsulfonilo C₁₋₄, -CO₂H, y -CO₂alquilo C₁₋₄. En una clase de esta realización, R^e es hidrógeno. En otra clase de esta realización, R^e es alquilo C₁₋₆, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, ciano, -alcoxi C₁₋₄, -alquiltio C₁₋₄, -alquilsulfonilo C₁₋₄, -CO₂H, y -CO₂alquilo C₁₋₄. En otra clase de esta realización, R^e es alquilo C₁₋₆.

- 55 En otra realización de la presente invención, cada R^g se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, y alquilo C₁₋₆. En una clase de esta realización, R^g es hidrógeno. En otra clase de esta realización, R^g es alquilo C₁₋₆.

- 60 En otra realización de la presente invención, g es un enlace sencillo o un doble enlace. En una clase de esta realización, g es un enlace sencillo. En otra clase de esta realización, g es un doble enlace.

- En otra realización de la presente invención, m es 1, 2 o 3. En una clase de esta realización, s es 1 o 2. En otra clase de esta realización, m es 2 o 3. En otra clase de esta realización, m es 1 o 3. En otra clase de esta realización, m es 1. En otra clase de esta realización, m es 2. En otra clase de esta realización, m es 3.

- 65 En otra realización de la presente invención, n es 0, 1, 2 o 3. En una clase de esta realización, n es 0, 1 o 2. En otra

clase de esta realización, n es 0 o 1. En otra clase de esta realización, n es 1 o 2. En otra clase de esta realización, n es 0 o 2. En otra clase de esta realización, n es 0. En otra clase de esta realización, n es 1. En otra clase de esta realización, n es 2. En otra clase de esta realización, n es 3.

5 En otra realización de la presente invención, p es 1, 2 o 3. En una clase de esta realización, p es 1 o 2. En otra clase de esta realización, p es 2 o 3. En otra clase de esta realización, p es 1 o 3. En otra clase de esta realización, p es 1. En otra clase de esta realización, p es 2. En otra clase de esta realización, p es 3.

10 En otra realización de la presente invención, q es 1 o 2. En otra clase de esta realización, q es 1. En otra clase de esta realización, q es 2.

15 En otra realización de la presente invención, r es 0, 1, 2 o 3. En una clase de esta realización, r es 0, 1 o 2. En otra clase de esta realización, r es 0 o 1. En otra clase de esta realización, r es 1 o 2. En otra clase de esta realización, r es 0 o 2. En otra clase de esta realización, r es 0. En otra clase de esta realización, r es 1. En otra clase de esta realización, r es 2. En otra clase de esta realización, r es 3.

20 En otra realización de la presente invención, s es 0, 1, 2, 3 o 4. En una clase de esta realización, s es 0, 1, 2 o 3. En una clase de esta realización, s es 0, 1 o 2. En otra clase de esta realización, s es 0 o 1. En otra clase de esta realización, s es 1 o 2. En otra clase de esta realización, s es 0 o 2. En otra clase de esta realización, s es 0. En otra clase de esta realización, s es 1. En otra clase de esta realización, s es 2. En otra clase de esta realización, s es 3.

25 En otra realización de la presente invención, t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8. En una clase de esta realización, t es 0, 1, 2, 3 o 4. En una clase de esta realización, t es 0, 1, 2 o 3. En una clase de esta realización, t es 0, 1 o 2. En otra clase de esta realización, t es 0 o 1. En otra clase de esta realización, t es 1 o 2. En otra clase de esta realización, t es 0 o 2. En otra clase de esta realización, t es 0. En otra clase de esta realización, t es 1. En otra clase de esta realización, t es 2. En otra clase de esta realización, t es 3. En otra clase de esta realización, t es 4. En otra clase de esta realización, t es 5. En otra clase de esta realización, t es 6. En otra clase de esta realización, t es 7. En otra clase de esta realización, t es 8.

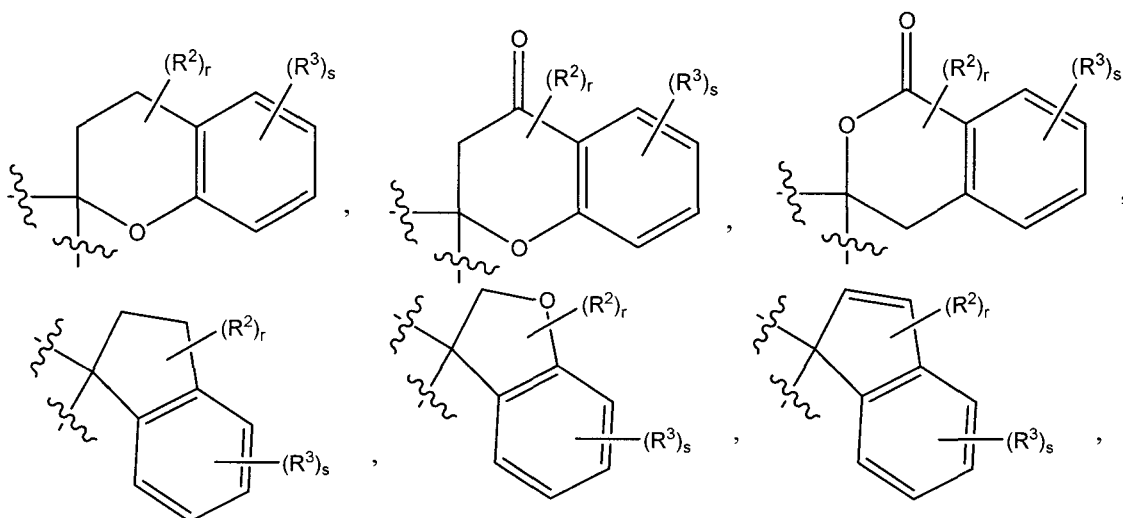
30 En otra realización de la presente invención, d es 0, 1 o 2. En una clase de esta realización, d es 0. En otra clase de esta realización, d es 1. En otra clase de esta realización, d es 2.

35 En otra realización de la presente invención, e es 0, 1 o 2. En una clase de esta realización, e es 0. En otra clase de esta realización, e es 1. En otra clase de esta realización, e es 2.

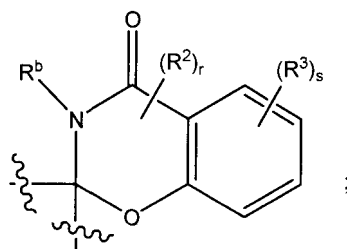
En otra realización de la presente invención, d es 0, y e es 2. En otra realización de la presente invención, d es 1 y e es 1. En otra realización de la presente invención, d es 2 y e es 0.

40 En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I, en la que:

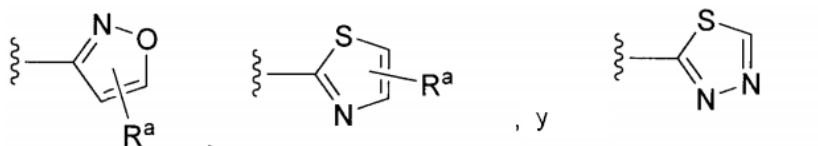
A se selecciona entre el grupo que consiste en:



45 y



B se selecciona entre el grupo que consiste en:

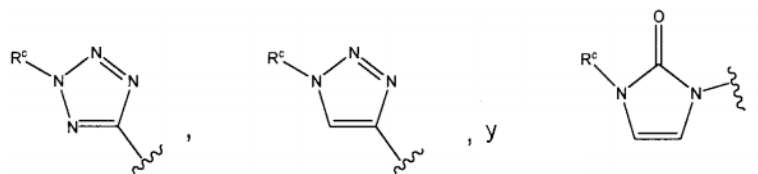


5

R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, halógeno, oxo, -alquilo C_{1-6} , y $-OR^e$, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con hidroxilo o uno a tres halógenos; cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, -alquilo C_{1-6} , -alqueno C_{1-6} , -Oalquilo C_{1-6} , y $-(CH_2)_nOR^e$, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre: hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloheteroalquilo C_{2-5} , arilo, y heteroarilo en el que alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre: halógeno, hidroxilo, y alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores, y en el que cualquier CH_2 en R^3 está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, y alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores; R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en:

10

15



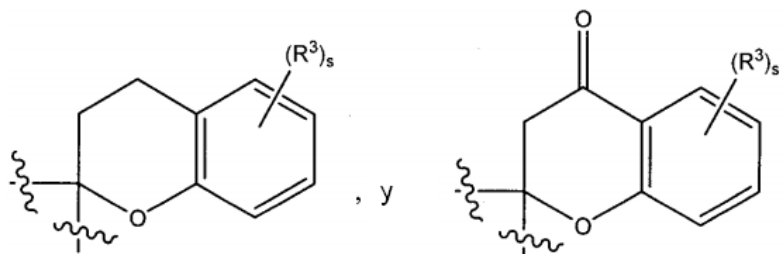
20

s es 0 o 1; y r es 0 o 1; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una clase de esta realización, cada R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, halógeno, oxo, -alquilo C_{1-6} , y $-OH$; y cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: Cl, Br, F, I, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH=CH_2$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-O(CH_2)_2CH_3$, y $-OH$.

25

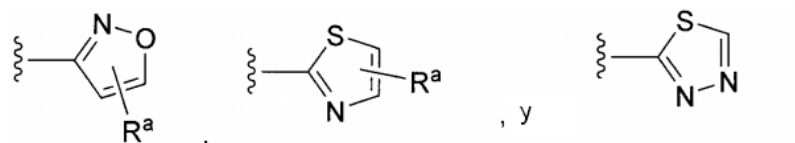
En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I, en la que:

A se selecciona entre el grupo que consiste en:

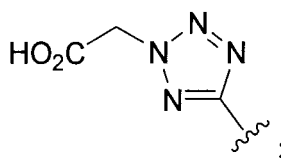


30

B se selecciona entre el grupo que consiste en:



R⁴ es

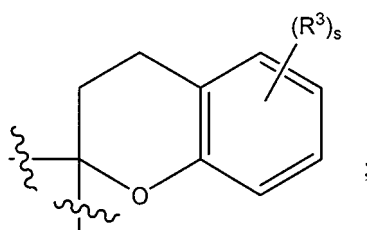


5

R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y -OCH₃; y s es 0 o 1; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

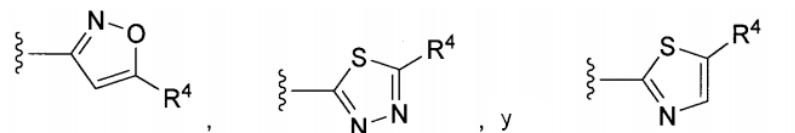
10 En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I, en la que:

A es:



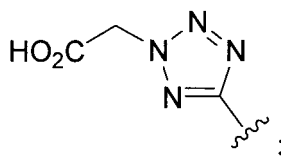
15

B-R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:



20 cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: Cl, Br, -CH₃, -CF₃, y -OCF₃;

R⁴ es:

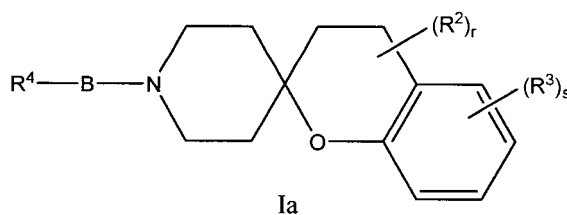


25

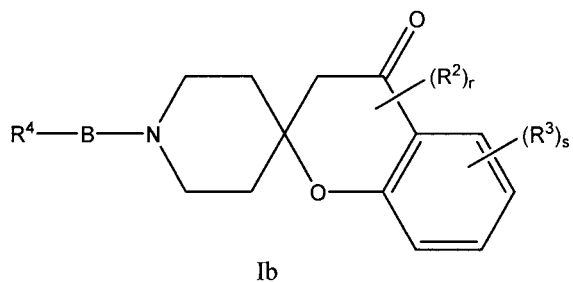
y

s es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

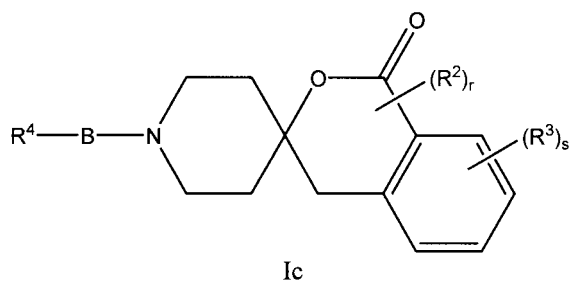
30 En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural Ia:



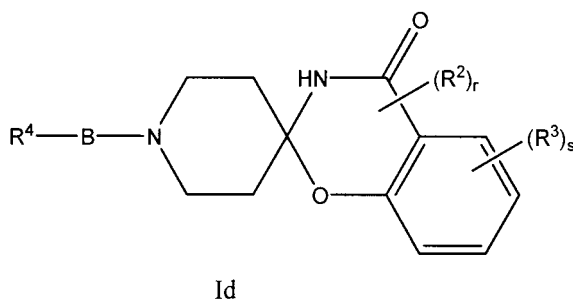
En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural Ib:



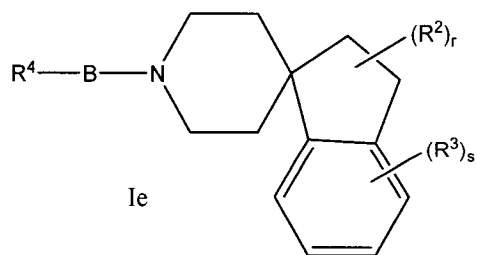
5 En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural Ic:



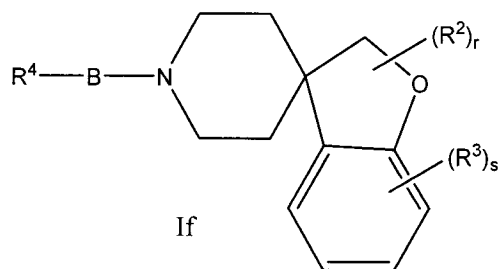
10 En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural Id:



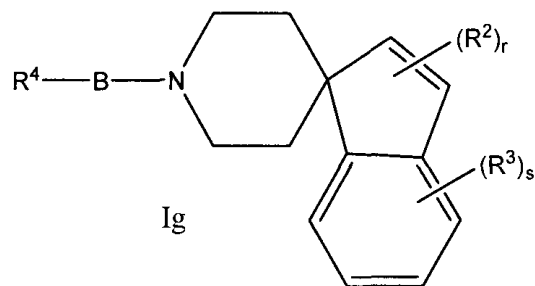
En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural Ie:



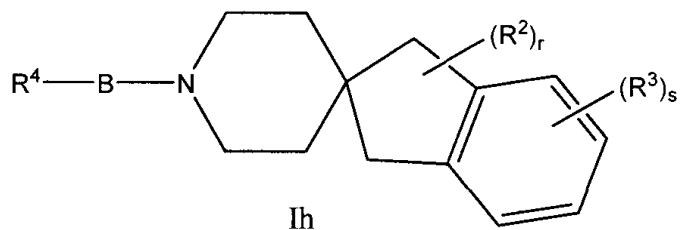
15 En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural If:



En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural Ig:

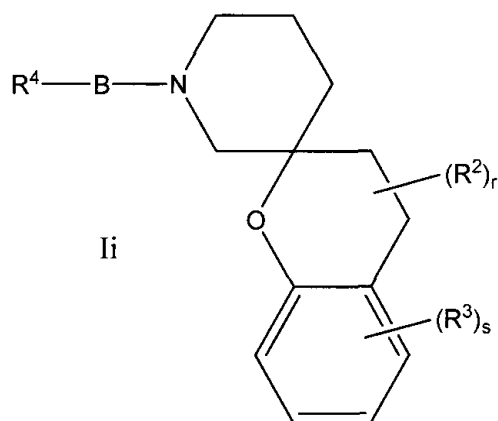


5 En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural Ih:

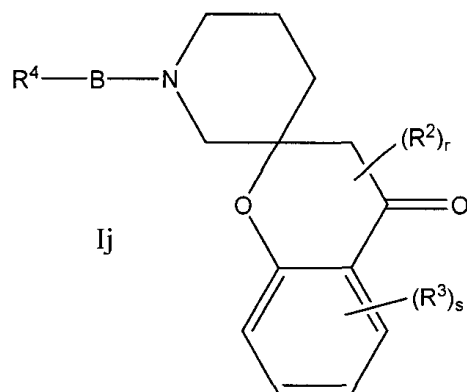


En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural Ii:

10

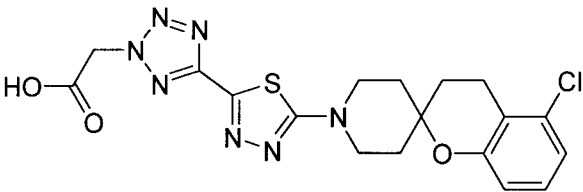
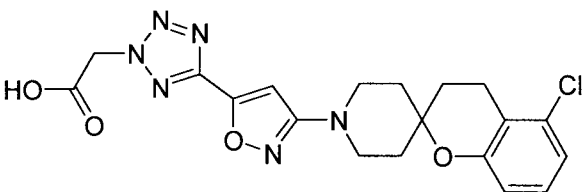
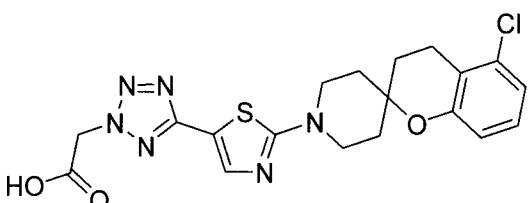
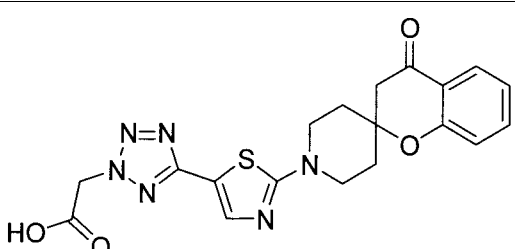
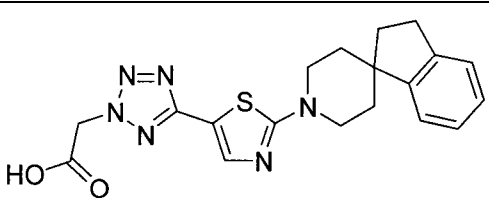
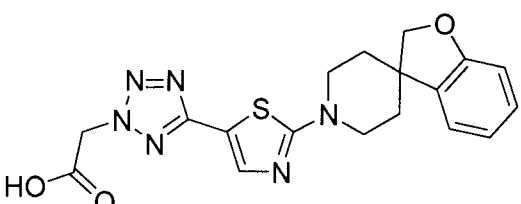
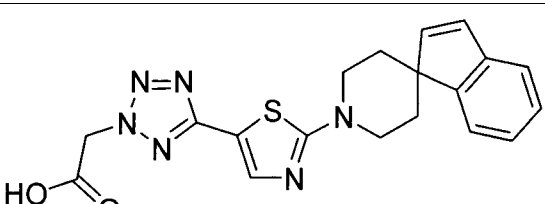


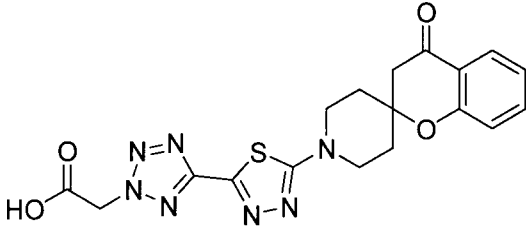
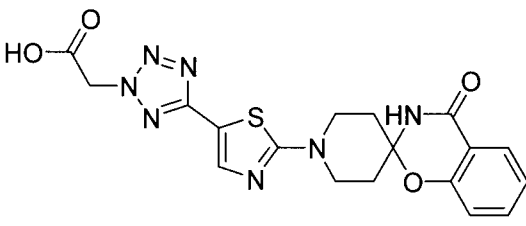
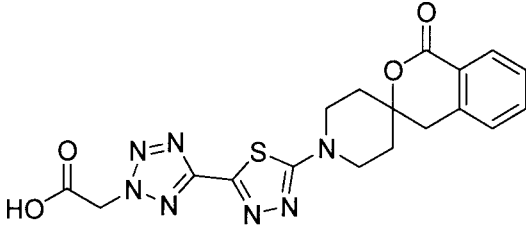
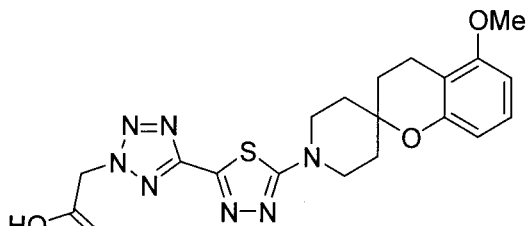
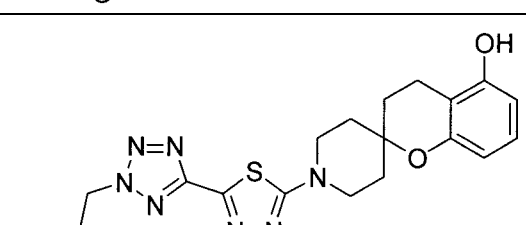
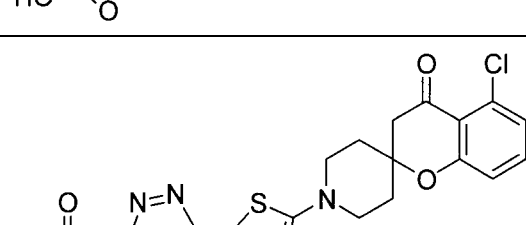
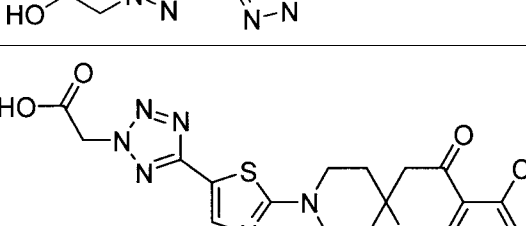
En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural Ij:

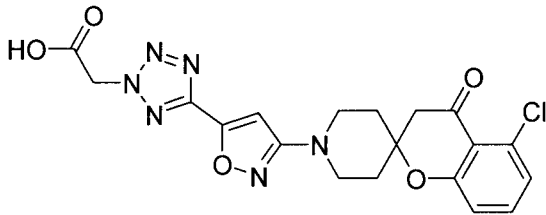
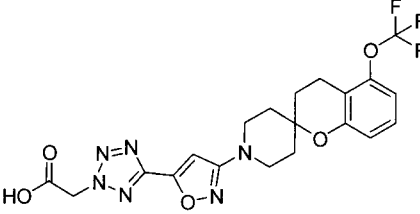
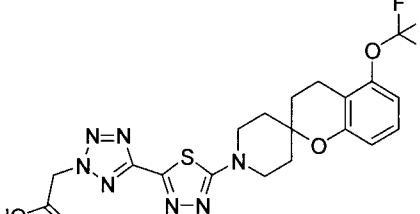
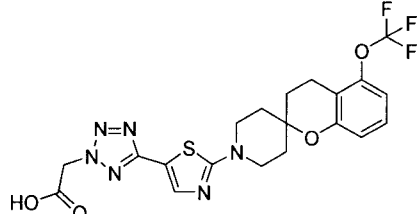
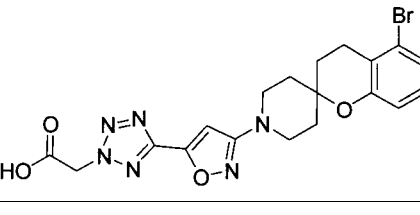
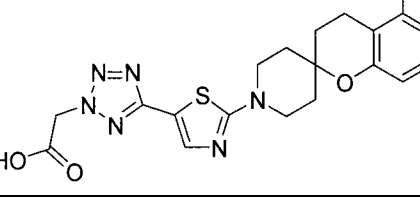
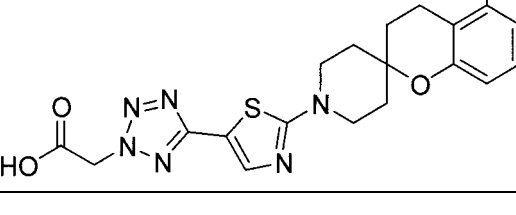


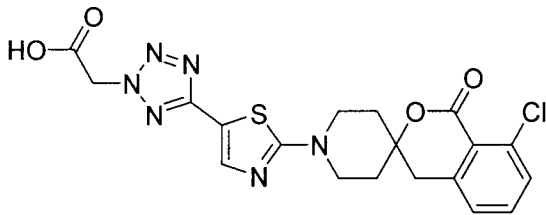
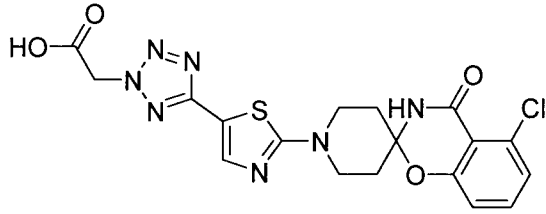
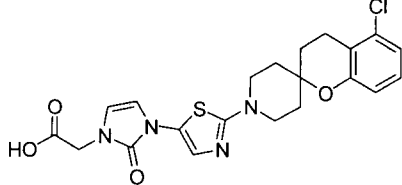
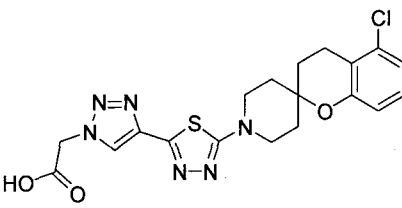
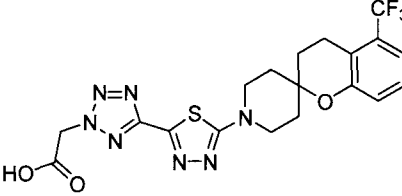
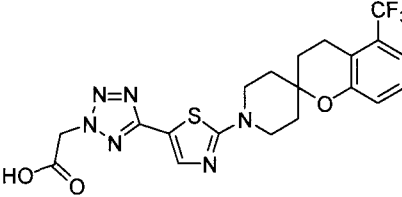
15

Algunos ejemplos ilustrativos, pero no limitantes, de compuestos de la presente invención que son útiles como inhibidores de SCD son los siguientes:

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ hSCD-1
1		12 nM
2		11 nM
3		13 nM
4		41 nM
5		49 nM
6		65 nM
7		244 nM

8		708 nM
9		181 nM
10		338 nM
11		13 nM
12		366 nM
13		24 nM
14		12 nM

15		17 nM
16		1 nM
17		1 nM
18		1 nM
22		1 nM
28		1 nM
42		1 nM

46		21 nM
54		62 nM
68		3 nM
72		3 nM
75		1 nM
76		1 nM

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Como se usa en el presente documento, son aplicables las siguientes definiciones.

5

"Alquilo", así como otros grupos que tienen el prefijo "alc", tales como alcoxi y alcanoilo, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas, y las combinaciones de las mismas, a menos que la cadena de carbono se defina de otro modo. Algunos ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*- y *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, y similares. Cuando no se especifica ningún número de átomos de carbono, se entiende C₁₋₆.

10

El término "alquenilo" significa alquenos de cadena lineal o ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Algunos ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, 1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y similares.

15

El término "alquinilo" se refiere a alquinos de cadena lineal o ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Algunos ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, y similares.

El término "alcoxi" se refiere a alcóxidos de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alcoxi C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metoxi (MeO-), etoxi, isopropoxi, etc.].

- 5 El término "alquiltio" se refiere a alquilsulfuros de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquiltio C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metiltio (MeS-), etiltio, isopropiltio, etc.].

- 10 El término "alquilsulfonilo" se refiere a alquilsulfonas de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquilsulfonilo C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metilsulfonilo (MeSO₂-), etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, etc.].

- 15 El término "alquiloxicarbonilo" se refiere a derivados de ésteres de un ácido carboxílico de la presente invención de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado (por ejemplo, alquiloxicarbonilo C₁₋₆), o cualquier número dentro de este intervalo [es decir, metiloxicarbonilo (MeOCO-), etiloxicarbonilo, o butiloxicarbonilo].

- 20 "Ariilo" significa un sistema de anillos aromático mono o policíclico que contiene átomos de carbono en el anillo. Los ariilos preferentes son sistemas de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos de 6 a 10 miembros. Son ariilos preferentes fenilo y naftilo. El ariilo más preferente es fenilo.

- "Cicloalquilo" significa un anillo carbocíclico saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono. Algunos ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y similares. Un grupo cicloalquilo es generalmente monocíclico a menos que se indique otra cosa. Los grupos cicloalquilo son saturados a menos que se indique otra cosa.

- 25 "Cicloheteroalquilo" significa anillos carbocíclicos saturados no aromáticos, mono o bicíclicos o con puente, que tienen cada uno de 2 a 14 átomos de carbono y que contienen 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados entre N, NH, O y S. Algunos ejemplos de cicloheteroalquilo incluyen tetrahidrofurano, azetidino, perhidroazepino, dihidrofurano, dioxano, oxano, morfolino, 1,4-ditiano, piperazino, piperidino, 1,3-dioxolano, imidazolidino, imidazolino, pirrolino, pirrolidino, pirano, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolino, dioxidoisotiazolidino, azacicloheptilo, diazobicyclo[3.2.1]-octano, y hexahidroindazolilo. El anillo cicloheteroalquilo puede estar sustituido en los carbonos del anillo y/o en los nitrogenados del anillo. En una realización de la presente invención, cicloheteroalquilo es piperazina sustituida o sin sustituir.

- 35 "Heteroarilo" significa un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado entre O, S y N. De ese modo, los heteroarilos incluyen heteroarilos condensados a otros tipos de anillos, tales como ariilos, cicloalquilos y heterociclos que no son aromáticos. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo incluyen: pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo (en particular, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo y 1,2,4-oxadiazol-3-ilo), tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihidrobenzofurano, indolino, piridazinilo, indazolilo, isoindolilo, dihidrobenzotienilo, indolizino, cinolino, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, benzodioxolilo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, isobencilfurano, benzoimidazolilo, benzofurano, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofurano, y similares. Para los grupos heterocicloalquilo y heteroarilo, se incluyen anillos y sistemas de anillos que contienen 3-15 átomos, formando 1-3 anillos.

- 45 La expresión "anillo heteroarilo de 5 miembros" significa un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado entre O, S y N. Algunos ejemplos de anillos heteroarilo de 5 miembros incluyen: pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo (en particular, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo y 1,2,4-oxadiazol-3-ilo), tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, triazinilo, tienilo, y similares.

- 50 "Halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Generalmente, son preferentes cloro y flúor. El flúor es el más preferente cuando los halógenos están sustituidos en un grupo alquilo o alcoxi (por ejemplo CF₃O y CF₃CH₂O).

- 55 La expresión "compuestos de fórmula estructural I" incluye los compuestos de fórmula estructural I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih y Ii, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 60 Los compuestos de fórmula estructural I pueden contener uno o más centros asimétricos y de ese modo pueden aparecer en forma de racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención pretende incluir la totalidad de tales formas isoméricas de los compuestos de fórmula estructural I.

- 65 Los compuestos de fórmula estructural I se pueden separar en sus diastereómeros individuales, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos, o mediante cromatografía quiral usando una fase estacionaria ópticamente activa. La estereoquímica absoluta se puede determinar mediante cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o los compuestos

intermedios cristalinos de los que derivan, si fuera necesario, con un reactivo que contenga un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

Alternativamente, se puede obtener cualquier estereoisómero de un compuesto de fórmula estructural general I mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros de configuración absoluta conocida.

Si se desea, se pueden separar las mezclas racémicas de los compuestos de modo que se aislen los enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en la técnica, tales como acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales mediante métodos convencionales, tales como cristalización fraccionada o cromatografía. La reacción de acoplamiento es a menudo la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. A continuación, los derivados diastereoméricos se pueden convertir en los enantiómeros puros mediante escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también se puede separar directamente mediante métodos cromatográficos usando fases estacionarias quirales, cuyos métodos se conocen en la técnica.

Algunos de los compuestos que se describen en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos y, a menos que se especifique otra cosa, se pretende incluir los isómeros geométricos tanto E como Z.

Algunos de los compuestos que se describen en el presente documento pueden existir en forma de tautómeros, que tienen diferentes puntos de unión del hidrógeno acompañado por uno o más desplazamientos de doble enlace. Por ejemplo, una cetona y su forma enol son tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales así como las mezclas de los mismos se incluyen en los compuestos de la presente invención.

En los compuestos de fórmula estructural I, los átomos pueden exhibir sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más átomos pueden estar enriquecidos artificialmente con un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico encontrado predominantemente en la naturaleza. La presente invención pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de fórmula estructural I. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio (^1H) y deuterio (^2H). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante encontrado en la naturaleza. El enriquecimiento con deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, tales como el aumento de la semivida *in vivo* o la reducción de los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para la caracterización de muestras biológicas. Se pueden preparar compuestos enriquecidos isotópicamente con la fórmula estructural I sin experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los que se describen en los Esquemas y Ejemplos del presente documento usando reactivos y/o compuestos intermedios enriquecidos isotópicamente.

Se ha de entender que, como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de fórmula estructural I pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables, y también las sales que no son farmacéuticamente aceptables cuando se usan como precursores de los compuestos libres o sus sales farmacéuticamente aceptables o en otras manipulaciones sintéticas.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales de compuestos básicos incluidas en la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención que se prepara generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Algunas sales representativas de compuestos básicos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de *N*-metilglucamina amonio, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, triyoduro y valerato. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos incluyen, pero no se limitan a, sales derivadas de bases inorgánicas incluyendo aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganeso, potasio, sodio, cinc, y similares. Son particularmente preferentes de las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etil morfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

Además, en el caso de estar presente un grupo ácido carboxílico (-COOH) o alcohol en los compuestos de la presente invención, se pueden emplear derivados de ésteres de ácido carboxílico farmacéuticamente aceptables, tales como derivados de metilo, etilo, pivaloiloximetilo o acilo de alcoholes, tales como acetilo, pivaloilo, benzoilo, y aminoacilo. Se incluyen los ésteres y grupos acilo conocidos en la técnica por modificar la solubilidad o las características de hidrólisis para su uso como formulaciones de liberación sostenida o profármacos.

También se incluyen en la presente invención solvatos, en particular hidratos, de los compuestos de fórmula estructural I.

Los compuestos objeto son útiles en un método de inhibición de la enzima estearoil-coenzima A delta-9 desaturasa (SCD) en un paciente tal como un mamífero con necesidad de tal inhibición que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto. Los compuestos de la presente invención son por lo tanto útiles para controlar, prevenir, y/o tratar afecciones y enfermedades mediadas por una actividad de la enzima SCD elevada o anómala.

Como se define en el presente documento, una afección o enfermedad mediada por una actividad de la enzima SCD elevada o anómala se define como cualquier enfermedad o afección en la que la actividad de SCD es elevada y/o donde la inhibición de SCD se puede demostrar provocando mejoras sintomáticas en el individuo tratado de ese modo. Como se define en el presente documento, una afección o enfermedad mediada por una actividad de la enzima SCD elevada o anómala incluye, pero no se limita a, enfermedad cardiovascular, dislipidemias (que incluyen, pero no se limitan a, trastornos de los niveles en suero de triglicéridos, hipertrigliceridemia, colesterol VLDL, HDL, LDL y colesterol total, hipercolesterolemia, así como trastornos del colesterol), hiperlipidemia familiar combinada, enfermedad de las arterias coronarias, aterosclerosis, enfermedad cardíaca, enfermedad cerebrovascular (que incluye, pero no se limita a, apoplejía, apoplejía isquémica, y ataque isquémico transitorio), enfermedad vascular periférica, y retinopatía isquémica.

Una afección o enfermedad mediada por una actividad de la enzima SCD elevada o anómala también incluye síndrome metabólico (que incluye, pero no se limita a, dislipidemia, obesidad y resistencia a la insulina, hipertensión, microalbuminemia, hiperuricemia, y hipercoagulabilidad), Síndrome X, diabetes, resistencia a la insulina, disminución de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus no insulino dependiente, diabetes de Tipo II, diabetes de Tipo I, complicaciones diabéticas, trastornos del peso corporal (que incluyen, pero no se limitan a, obesidad, sobrepeso, caquexia, y anorexia), pérdida de peso, índice de masa corporal y enfermedades relacionadas con la leptina.

Una afección o enfermedad mediada por una actividad de la enzima SCD elevada o anómala también incluye hígado graso, esteatosis hepática, hepatitis, hepatitis no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis alcohólica, hígado graso agudo, hígado graso de embarazada, hepatitis inducida por fármacos, protoporfiria eritrohepática, trastornos de sobrecarga de hierro, hemocromatosis hereditaria, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hepatoma y afecciones relacionadas con las mismas.

De ese modo, un aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de hiperglucemia, diabetes o resistencia a la insulina en un paciente mamífero con necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I o una sal farmacéutica o solvato del mismo.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes de Tipo 2) en un paciente mamífero con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz antidiabética de un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I.

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a un método de tratamiento de obesidad en un paciente mamífero con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que es eficaz para tratar obesidad.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de síndrome metabólico y sus secuelas en un paciente mamífero con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que es eficaz para tratar síndrome metabólico y sus secuelas. Las secuelas del síndrome metabólico incluyen hipertensión, niveles elevados de glucosa en sangre, triglicéridos elevados, y bajos niveles de colesterol HDL.

Un quinto aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de un trastorno lipídico seleccionado entre el grupo que consiste en dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo y LDL elevado en un paciente mamífero con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que es eficaz para tratar dicho trastorno lipídico.

Un sexto aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de aterosclerosis en un paciente mamífero con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad eficaz para tratar aterosclerosis.

Un séptimo aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de cáncer en un paciente mamífero con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad eficaz para tratar cáncer.

5 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles de HDL bajos, (11) niveles de LDL elevados, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) enfermedad del hígado graso, (21) síndrome del ovario poliquístico, (22) trastornos de la respiración durante el sueño, (23) síndrome metabólico, y (24) otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que es eficaz para tratar dicha afección.

15 Otro aspecto adicional de la invención se refiere a un método para retrasar la aparición de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles de HDL bajos, (11) niveles de LDL elevados, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) enfermedad del hígado graso, (21) síndrome del ovario poliquístico, (22) trastornos de la respiración durante el sueño, (23) síndrome metabólico, y (24) otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, y otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que es eficaz para retrasar la aparición de dicha afección.

30 Otro aspecto adicional de la invención se refiere a un método para reducir el riesgo de desarrollo de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles de HDL bajos, (11) niveles de LDL elevados, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) enfermedad del hígado graso, (21) síndrome del ovario poliquístico, (22) trastornos de la respiración durante el sueño, (23) síndrome metabólico, y (24) otras afecciones y trastornos donde la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar al paciente un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural I en una cantidad que es eficaz para reducir el riesgo de desarrollar dicha afección.

40 Además de los primates, tales como seres humanos, se puede tratar otros diversos mamíferos de acuerdo con el método de la presente invención. Por ejemplo, se pueden tratar mamíferos que incluyen, pero no se limitan a, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies bovinas, ovinas, equinas, caninas, felinas, y de roedores, tales como un ratón. Sin embargo, el método también se puede poner en práctica en otras especies, tales, especies aviares (por ejemplo, gallinas).

45 La presente invención se refiere además a un método para inhibir la actividad de la enzima esteroil-coenzima A delta-9 desaturasa en seres humanos y animales que comprende combinar un compuesto de la presente invención con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Más particularmente, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula estructural I en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en hiperglucemia, diabetes de Tipo 2, resistencia a la insulina, obesidad, y un trastorno lipídico en un mamífero, en el que el trastorno lipídico se selecciona entre el grupo que consiste en dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo, y LDL elevados.

55 El sujeto tratado en los presentes métodos es generalmente un mamífero, preferentemente un ser humano, macho o hembra, en el cual se desea la inhibición de la actividad de la enzima esteroil-coenzima A delta-9 desaturasa. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano que busca el investigador, veterinario, médico u otro clínico.

60 El término "composición", como se usa en el presente documento, pretende incluir un producto que comprende ingredientes específicos en cantidades específicas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes específicos en las cantidades específicas. Tal término con respecto a una composición farmacéutica pretende incluir un producto que comprende el ingrediente o ingredientes activos y el ingrediente o ingredientes inertes que componen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más cualesquiera de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones entre uno o más de los ingredientes. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen

cualquier composición preparada por mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. "Farmacéuticamente aceptable" significa que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor del mismo.

- 5 Se debería entender que las expresiones "administración de" y/o "administrar un" compuesto significan proporcionar un compuesto de la presente invención o un profármaco de un compuesto de la invención al individuo con necesidad de tratamiento.

- 10 La utilidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención como inhibidores de la actividad de la enzima estearoil-coenzima A delta-9 desaturasa (SCD) se puede demostrar mediante los siguientes ensayos basados en células microsomales y completas:

I. Ensayo de la actividad de la enzima SCD:

- 15 La potencia de los compuestos de fórmula I frente a la estearoil-CoA desaturasa se determinó por medida de la conversión de estearoil-CoA radiomarcada en oleil-CoA usando microsoma de hígado de rata o SCD1 humana siguiendo procedimientos publicados previamente con algunas modificaciones (Joshi, *et al.*, J. Lipid Res., 18: 32-36 (1977); Talamo, *et al.*, Anal. Biochem, 29: 300-304 (1969)). El microsoma de hígado se preparó a partir de ratas macho Wistar o Sprague Dawley con una dieta alta en carbohidratos durante 3 días (LabDiet N° 5803, Purina). Los
- 20 hígados se homogeneizaron (1:10 p/v) en un tampón que contenía sacarosa 250 mM, EDTA 1 mM, DTT 5 mM y Tris-HCl 50 mM (pH 7,5). Después de una centrifugación 100.000 x g durante 60 min, el sedimento de microsoma de hígado se suspendió en un tampón que contenía fosfato sódico 100 mM, glicerol al 20 %, DTT 2 mM, y se almacenó a -78 °C. El sistema de SCD1 desaturasa humana se reconstituyó usando SCD1 humana de un sistema de expresión de baculovirus/Sf9, citocromo B5 y citocromo B5 reductasa. Por lo general, el compuesto de ensayo se
- 25 incubó en 2 µl de DMSO durante 15 min a temperatura ambiente con 180 µl de la enzima SCD en un tampón que contenía Tris-HCl 100 mM (pH 7,5), ATP (5 mM), coenzima-A (0,1 mM), Triton X-100 (0,5 mM) y NADH (2 mM). La reacción se inició mediante la adición de 20 µl de [³H]-estearoil-CoA (concentración final = 2 µM, concentración de radiactividad = 1 µCi/ml). Después de 10 min, la mezcla de reacción (80 µl) se mezcló con una suspensión acuosa de cloruro de calcio/carbón vegetal (100 µl de carbón vegetal (10 % p/v) más 25 µl de CaCl₂ (2 N)). Después de
- 30 centrifugación para precipitar las especies de ácido graso radiactivas, el agua tritiada liberada de 9,10-[³H]-estearoil-CoA mediante la enzima SCD se cuantificó en un contador de centelleo.

II. Ensayos de SCD (delta-9), delta-5 y delta-6 desaturasa basado en células completas:

- 35 Se cultivaron células humanas HepG2 en placas de 24 pocillos en medio MEM (Gibco N° cat 11095-072) complementado con un 10 % de suero bovino fetal inactivado térmicamente a 37 °C a 5 % de CO₂ en una incubadora humidificada. El compuesto de ensayo disuelto en el medio se incubó con las células subconfluentes durante 15 min a 37 °C. Se añadió [1-¹⁴C]-ácido esteárico a cada pocillo con una concentración final de 0,05 µCi/ml para detectar la formación de [¹⁴C]-ácido oleico catalizada por SCD. Se usaron 0,05 µCi/ml de [1-¹⁴C]-ácido
- 40 eicosatrienoico o [1-¹⁴C]-ácido linolénico más 2-amino-N-(3-clorofenil)benzamida 10 µM (un inhibidor de delta-5 desaturasa) para indexar las actividades de delta-5 y delta-6 desaturasa, respectivamente. Después de 4 h de incubación a 37 °C, se retiró en medio de cultivo y las células marcadas se lavaron con PBS (3 x 1 ml) a temperatura ambiente. Los líquidos celulares marcados se hidrolizaron en atmósfera de nitrógeno a 65 °C durante 1 h usando
- 45 400 µl de hidróxido sódico 2 N más 50 µl de L-α-fosfatidilcolina (2 mg/ml en isopropanol, Sigma N° P-3556). Después de acidificación con ácido fosfórico (60 µl), las especies radiactivas se extrajeron con 300 µl de acetonitrilo y se cuantificaron en un equipo de HPLC que estaba equipado con una columna C-18 de fase inversa y un Analizador de Centelleo Packard Flow. Se usaron los niveles de [¹⁴C]-ácido oleico con respecto a [¹⁴C]-ácido esteárico, [¹⁴C]-ácido
- 50 araquidónico con respecto a [¹⁴C]-ácido eicosatrienoico, y [¹⁴C]-ácido eicosatetraenoico (8, 11, 14, 17) con respecto a [¹⁴C]-ácido linolénico como los índices de actividad correspondientes de SCD, delta-5 y delta-6 desaturasa, respectivamente.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo los compuestos de los Ejemplos 1 a 81, exhiben una constante de inhibición de SCD CI₅₀ de menos de 1 µM. Se descubrió que los compuestos preferentes de la presente invención exhibieron una constante de inhibición de SCD CI₅₀ de menos de 0,1 µM.

- 55 Eficacia *in vivo* de los compuestos de la presente invención:

- La eficacia *in vivo* de los compuestos de fórmula I se determinó siguiendo la conversión de [1-¹⁴C]-ácido esteárico en [1-¹⁴C]-ácido oleico en animales como se muestra a modo de ejemplo a continuación. Se dosificaron ratones con un
- 60 compuesto de fórmula I y una hora después se dosificó el trazador radiactivo, [1-¹⁴C]-ácido esteárico, a 20 µCi/kg IV. 3 h después de la dosificación del compuesto, se recogió el hígado y a continuación se hidrolizó en hidróxido sódico 10 N durante 24 h a 80 °C, para obtener la mezcla de ácidos grasos de hígado total. Después de acidificación con ácido fosfórico del extracto, se cuantificaron la cantidad de [1-¹⁴C]-ácido esteárico y de [1-¹⁴C]-ácido oleico en un
- 65 equipo de HPLC que estaba equipado con una columna C-18 de fase inversa y un Analizador de Centelleo Packard Flow.

Los compuestos objetos son útiles además en un método para la prevención o el tratamiento de las enfermedades, trastornos y afecciones mencionadas anteriormente en combinación con otros agentes.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de enfermedades o afecciones para las que pueden tener utilidad los compuestos de Fórmula I o los fármacos distintos, donde la combinación conjunta de los fármacos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos por separado. Tales fármacos distintos se pueden administrar mediante una vía y en una cantidad usada habitualmente para los mismos, simultánea o secuencialmente con un compuesto de Fórmula I. Cuando un compuesto de Fórmula I se usa simultáneamente con uno o más fármacos distintos, es preferente una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria que contiene tales fármacos distintos y el compuesto de Fórmula I. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que se administran el compuesto de Fórmula I y uno o más fármacos distintos con programaciones superpuestas diferentes. También se contempla que, cuando se usan en combinación con uno o más ingredientes activos distintos, los compuestos de la presente invención y los ingredientes activos distintos se pueden usar en dosis inferiores que cuando se usan individualmente. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más ingredientes activos distintos, además de un compuesto de Fórmula I.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos distintos en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de enfermedades o afecciones para las que pueden tener utilidad los compuestos de Fórmula I o los fármacos distintos, donde la combinación conjunta de los fármacos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos por separado. Tales fármacos distintos se pueden administrar mediante una vía y en una cantidad usada habitualmente para los mismos, simultánea o secuencialmente con un compuesto de Fórmula I. Cuando un compuesto de Fórmula I se usa simultáneamente con uno o más fármacos distintos, es preferente una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria que contiene tales fármacos distintos y el compuesto de Fórmula I. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que se administran el compuesto de Fórmula I y uno o más fármacos distintos con programaciones superpuestas diferentes. También se contempla que, cuando se usan en combinación con uno o más ingredientes activos distintos, los compuestos de la presente invención y los ingredientes activos distintos se pueden usar en dosis inferiores que cuando se usan individualmente. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más ingredientes activos distintos, además de un compuesto de Fórmula I.

Algunos ejemplos de ingredientes activos distintos que se pueden administrar en combinación con un compuesto de fórmula I, y administrarse separadamente o en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero no se limitan a:

- (a) inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV (DPP-4);
- (b) sensibilizadores a la insulina (i) agonistas de PPAR γ , tales como las glitazonas (por ejemplo troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, balaglitazona, y similares) y otros ligandos de PPAR, incluyendo agonistas dobles de PPAR α/γ , tales como KRP-297, muraglitazar, naveglitazar, Galida, TAK-559, agonistas de PPAR α , tales como derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), y moduladores selectivos de PPAR γ (SPPAR γ M), tales como los que se desvelan en los documentos de Patente WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408, y WO 2004/066963; (ii) biguanidas tales como metformina y fenformina, y (iii) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-IB (PTP-1B);
- (c) insulina o miméticos de insulina;
- (d) sulfonilureas y otros secretagogos de insulina, tales como tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida, y meglitinidas, tales como nateglinida y repaglinida;
- (e) inhibidores de α -glucosidasa (tal como acarbosa y miglitol);
- (f) antagonistas del receptor de glucagón, tales como los que se desvelan en los documentos de Patente WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088, y WO 00/69810;
- (g) GLP-1, análogos o miméticos de GLP-1, y agonistas del receptor de GLP-1, tales como exendin-4 (exenatida), liraglutida (NN-2211), CJC-1131, LY-307161, y los que se desvelan en los documentos de Patente WO 00/42026 y WO 00/59887;
- (h) GIP y miméticos de GIP, tales como los que se desvelan en el documento de Patente WO 00/58360, y agonistas del receptor de GIP;
- (i) PACAP, miméticos de PACAP, y agonistas del receptor de PACAP tales como los que se desvelan en el documento de Patente WO 01/23420;
- (j) agentes reductores del colesterol tales como (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, y rosuvastatina, y otras estatinas), (ii) secuestrantes (colestiramina, colestipol, y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de PPAR α tales como derivados del fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (v) agonistas dobles de PPAR α/γ , tales como naveglitazar y muraglitazar, (vi) inhibidores de la absorción del colesterol, tales como beta-sitosterol y ezetimiba, (vii) inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa, tales como avasimiba, y (viii) antioxidantes, tales como probucol;
- (k) agonistas de PPAR δ , tales como los que se desvelan en el documento de Patente WO 97/28149;
- (l) compuestos antiobesidad, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat,

antagonistas del neuropéptido Y₁ o Y₅, agonistas inversos y antagonistas del receptor CB₁, agonistas del receptor β₃ adrenérgico, agonistas del receptor de melanocortina, en particular agonistas del receptor de melanocortina-4, antagonistas de grelina, agonistas del receptor de bombesina (tales como agonistas del subtipo-3 del receptor de bombesina), y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH);

(m) inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares;

(n) agentes destinados al uso en afecciones inflamatorias tales como aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides, azulfidina, e inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2);

(o) agentes antihipertensivos, tales como inhibidores de ACE (enalapril, lisinopril, captopril, quinapril, tandolapril), bloqueantes del receptor A-II (losartán, candesartán, irbesartán, valsartán, telmisartán, y eprosartán), beta bloqueantes y bloqueantes del canal de calcio;

(p) activadores de glucoquinasa (GKA), tales como los que se desvelan en los documentos de Patente WO 03/015774; WO 04/076420; y WO 04/081001;

(q) inhibidores de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1, tales como los que se desvelan en el documento de Patente de Estados Unidos N° 6.730.690; y los documentos de Patente WO 03/104207; y WO 04/058741;

(r) inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP), tales como torcetrapib;

(s) inhibidores de fructosa 1,6-bisfosfatasa, tales como los que se desvelan en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.054.587; 6.110.903; 6.284.748; 6.399.782; y 6.489.476;

(t) inhibidores de acetil CoA carboxilasa-1 y/o -2;

(u) activadores de AMPK; y

(v) agonistas de GPR-119.

Los inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV que se pueden combinar con los compuestos de fórmula estructural I incluyen los que se desvelan en el documento de Patente de Estados Unidos N° 6.699.871; el documento de Patente WO 02/076450 (3 de octubre de 2002); WO 03/004498 (16 de enero de 2003); WO 03/004496 (16 de enero de 2003); EP 1 258 476 (20 de noviembre de 2002); WO 02/083128 (24 de octubre de 2002); WO 02/062764 (15 de agosto de 2002); WO 03/000250 (3 de enero de 2003); WO 03/002530 (9 de enero de 2003); WO 03/002531 (9 de enero de 2003); WO 03/002553 (9 de enero de 2003); WO 03/002593 (9 de enero de 2003); WO 03/000180 (3 de enero de 2003); WO 03/082817 (9 de octubre de 2003); WO 03/000181 (3 de enero de 2003); WO 04/007468 (22 de enero de 2004); WO 04/032836 (24 de abril de 2004); WO 04/037169 (6 de mayo de 2004); y WO 04/043940 (27 de mayo de 2004). Algunos compuestos inhibidores de DPP-IV específicos incluyen sitagliptina (MK-0431); vildagliptina (LAF 237); denagliptina; P93/01; saxagliptina (BMS 477118); RO0730699; MP513; SYR-322; ABT-279; PHX1149; GRC-8200; y TS021.

Los compuestos antiobesidad que se pueden combinar con los compuestos de fórmula estructural I incluyen fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, antagonistas del neuropéptido Y₁ o Y₅, antagonistas o agonistas inversos del receptor cannabinoide CB₁, agonistas del receptor de melanocortina, en particular, agonistas del receptor de melanocortina-4, antagonistas de grelina, agonistas del receptor de bombesina, y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH). Para una revisión de compuestos antiobesidad que se pueden combinar con los compuestos de fórmula estructural I, véase S. Chaki *et al.*, "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity," Expert Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001); D. Spanswick y K. Lee, "Emerging antiobesity drugs," Expert Opin. Emerging Drugs, 8: 217-237 (2003); y J.A. Fernandez-Lopez, *et al.*, "Pharmacological Approaches for the Treatment of Obesity," Drugs, 62: 915-944 (2002).

Los antagonistas del neuropéptido Y₅ que se pueden combinar con los compuestos de fórmula estructural I incluyen los que se desvelan en el documento de Patente de Estados Unidos N° 6.335.345 (1 de enero de 2002) y el documento de Patente WO 01/14376 (1 de marzo de 2001); y los compuestos específicos identificados como GW 59884A; GW 569180A; LY366377; y CGP-71683A.

Los antagonistas del receptor cannabinoide CB₁ que se pueden combinar con los compuestos de fórmula I incluyen los que se desvelan en el documento de Publicación PCT WO 03/007887; el documento de Patente de Estados Unidos N° 5.624.941, tal como rimonabant; el documento de Publicación PCT WO 02/076949, tal como SLV-319; el documento de Patente de Estados Unidos N° 6.028.084; el documento de Publicación PCT WO 98/41519; el documento de Publicación PCT WO 00/10968; el documento de Publicación PCT WO 99/02499; el documento de Patente de Estados Unidos N° 5.532.237; el documento de Patente de Estados Unidos N° 5.292.736; el documento de Publicación PCT WO 03/086288; el documento de Publicación PCT WO 03/087037; el documento de Publicación PCT WO 04/048317; el documento de Publicación PCT WO 03/007887; el documento de Publicación PCT WO 03/063781; el documento de Publicación PCT WO 03/075660; el documento de Publicación PCT WO 03/077847; el documento de Publicación PCT WO 03/082190; el documento de Publicación PCT WO 03/082191; el documento de Publicación PCT WO 03/087037; el documento de Publicación PCT WO 03/086288; el documento de Publicación PCT WO 04/012671; el documento de Publicación PCT WO 04/029204; el documento de Publicación PCT WO 04/040040; el documento de Publicación PCT WO 01/64632; el documento de Publicación PCT WO 01/64633; y el documento de Publicación PCT WO 01/64634.

Los antagonistas del receptor de melanocortina-4 (MC4R) útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los que se desvelan en los documentos de Patente US 6.294.534, US 6.350.760, 6.376.509, 6.410.548, 6.458.790, US 6.472.398, US 5837521, US 6699873, que se incorporan por la presente por referencia en su totalidad; en los documentos de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos con números US 2002/0004512, US2002/0019523, US2002/0137664, US2003/0236262, US2003/0225060, US2003/0092732, US2003/109556, US 2002/0177151, US 2002/187932, US 2003/0113263, que se incorporan por la presente por referencia en su totalidad; y en los documentos de Patente WO 99/64002, WO 00/74679, WO 02/15909, WO 01/70708, WO 01/70337, WO 01/91752, WO 02/068387, WO 02/068388, WO 02/067869, WO 03/007949, WO 2004/024720, WO 2004/089307, WO 2004/078716, WO 2004/078717, WO 2004/037797, WO 01/58891, WO 02/070511, WO 02/079146, WO 03/009847, WO 03/057671, WO 03/068738, WO 03/092690, WO 02/059095, WO 02/059107, WO 02/059108, WO 02/059117, WO 02/085925, WO 03/004480, WO 03/009850, WO 03/013571, WO 03/031410, WO 03/053927, WO 03/061660, WO 03/066597, WO 03/094918, WO 03/099818, WO 04/037797, WO 04/048345, WO 02/018327, WO 02/080896, WO 02/081443, WO 03/066587, WO 03/066597, WO 03/099818, WO 02/062766, WO 03/000663, WO 03/000666, WO 03/003977, WO 03/040107, WO 03/040117, WO 03/040118, WO 03/013509, WO 03/057671, WO 02/079753, WO 02/092566, WO 03/093234, WO 03/095474, y WO 03/104761.

Un aspecto particular de la terapia de combinación se refiere a un método de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles de HDL bajos, niveles de LDL elevados, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, y dislipidemia, en un paciente mamífero con necesidad de tal tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural I y un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

Más particularmente, este aspecto de la terapia de combinación se refiere a un método de tratamiento de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles de HDL bajos, niveles de LDL elevados, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia en un paciente mamífero con necesidad de tal tratamiento en el que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada entre el grupo que consiste en lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, y rosuvastatina.

En otro aspecto de la invención, se desvela un método para reducir el riesgo de desarrollar una afección seleccionada entre el grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles de HDL bajos, niveles de LDL elevados, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, y las secuelas de tales afecciones, que comprende administrar a un paciente mamífero con necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural I y un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

En otro aspecto de la invención, se desvela un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano con necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula estructural I y un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

Más particularmente, se desvela un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano con necesidad de tal tratamiento, en el que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada entre el grupo que consiste en: lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, y rosuvastatina.

En otro aspecto de la invención, se desvela un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano con necesidad de tal tratamiento, en el que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina y que comprende además administrar un inhibidor de la absorción del colesterol.

Más particularmente, en otro aspecto de la invención, se desvela un método para retrasar la aparición o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano con necesidad de tal tratamiento, en el que el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina y el inhibidor de la absorción del colesterol es ezetimiba.

En otro aspecto de la invención, se desvela una composición farmacéutica que comprende:

- (1) un compuesto de fórmula estructural I;
- (2) un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

- (a) inhibidores de dipeptidil peptidasa-IV (DPP-4);
- (b) sensibilizadores a la insulina (i) agonistas de PPAR γ , tales como las glitazonas (por ejemplo troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, balaglitazona, y similares) y otros ligandos de PPAR, incluyendo agonistas dobles de PPAR α/γ , tales como KRP-297, muraglitazar, naveglitazar, Galida, TAK-559, agonistas de PPAR α , tales como derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), y moduladores selectivos de PPAR γ (SPPAR γ M), tales como los que se desvelan en los documentos de Patente WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408, y WO 2004/066963; (ii) biguanidas tales como metformina y fenformina, y (iii) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B);
- (c) insulina o miméticos de insulina;

(d) sulfonilureas y otros secretágonos de insulina, tales como tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida, y meglitinidas, tales como nateglinida y repaglinida;

(e) inhibidores de α -glucosidasa (tal como acarbosa y miglitol);

(f) antagonistas del receptor de glucagón, tales como los que se desvelan en los documentos de Patente WO 98/04528, WO 99/01423, WO 00/39088, y WO 00/69810;

(g) GLP-1, análogos o miméticos de GLP-1, y agonistas del receptor de GLP-1, tales como exendin-4 (exenatida), liraglutida (NN-2211), CJC-1131, LY-307161, y los que se desvelan en los documentos de Patente WO 00/42026 y WO 00/59887;

(h) GIP y miméticos de GIP, tales como los que se desvelan en el documento de Patente WO 00/58360, y agonistas del receptor de GIP;

(i) PACAP, miméticos de PACAP, y agonistas del receptor de PACAP tales como los que se desvelan en el documento de Patente WO 01/23420;

(j) agentes reductores del colesterol tales como (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, y rosuvastatina, y otras estatinas), (ii) secuestrantes (colestiramina, colestipol, y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado), (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal del mismo, (iv) agonistas de PPAR α tales como derivados del fenofibrato (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y bezafibrato), (v) agonistas dobles de PPAR α/γ , tales como naveglitazar y muraglitazar, (vi) inhibidores de la absorción del colesterol, tales como beta-sitosterol y ezetimiba, (vii) inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa, tales como avasimiba, y (viii) antioxidantes, tales como probucol;

(k) agonistas de PPAR δ , tales como los que se desvelan en el documento de Patente WO 97/28149;

(l) compuestos antiobesidad, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina, sibutramina, orlistat, antagonistas del neuropéptido Y₁ o Y₅, agonistas inversos y antagonistas del receptor CB₁, agonistas del receptor β_3 adrenérgico, agonistas del receptor de melanocortina, en particular agonistas del receptor de melanocortina-4, antagonistas de grelina, agonistas del receptor de bombesina (tales como agonistas del subtipo-3 del receptor de bombesina), y antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH);

(m) inhibidores del transportador ileal de ácidos biliares;

(n) agentes destinados al uso en afecciones inflamatorias tales como aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), glucocorticoides, azulfidina, e inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (COX-2);

(o) agentes antihipertensivos, tales como inhibidores de ACE (enalapril, lisinopril, captopril, quinapril, tandolapril), bloqueantes del receptor A-II (losartán, candesartán, irbesartán, valsartán, telmisartán, y eprosartán), beta bloqueantes y bloqueantes del canal de calcio;

(p) activadores de glucoquinasa (GKA), tales como los que se desvelan en los documentos de Patente WO 03/015774; WO 04/076420; y WO 04/081001;

(q) inhibidores de 11β -hidroxisteroide deshidrogenasa de tipo 1, tales como los que se desvelan en el documento de Patente de Estados Unidos N° 6.730.690; y los documentos de Patente WO 03/104207; y WO 04/058741;

(r) inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), tales como torcetrapib;

(s) inhibidores de fructosa 1,6-bisfosfatasa, tales como los que se desvelan en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.054.587; 6.110.903; 6.284.748; 6.399.782; y 6.489.476;

(t) inhibidores de acetil CoA carboxilasa-1 y/o -2;

(u) activadores de AMPK; y

(v) agonistas de GPR-119; y

(3) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o más fármacos distintos, es preferente una composición farmacéutica que contiene tales fármacos distintos además del compuesto de la presente invención. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más ingredientes activos distintos, además de un compuesto de la presente invención.

La proporción en peso del compuesto de la presente invención con respecto al segundo ingrediente activo se puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente activo. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. De ese modo, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un agente distinto, la proporción en peso del compuesto de la presente invención con respecto al agente distinto variara generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferentemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención e ingredientes activos distintos también estarán generalmente dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso se debería usar una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

En tales combinaciones, el compuesto de la presente invención y los agentes activos distintos se pueden administrar por separado o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser anterior, simultánea, o posterior a la administración de los demás agentes.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante vías de administración oral, parenteral

(por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), inhalación por pulverización, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o tópica y se pueden formular, solos o conjuntamente, en formulaciones de dosificación unitaria adecuadas que contienen vehículos, adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales apropiados para cada vía de administración. Además del tratamiento de animales de sangre caliente tales como ratones, ratas, caballos, reses, ovejas, perros, gatos, monos, etc., los compuestos de la invención son eficaces para su uso en seres humanos.

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de la presente invención se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan mediante asociación uniforme e íntima del ingrediente activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y a continuación, si fuera necesario, dando forma al producto en la formulación deseada. En la composición farmacéutica se incluye el compuesto activo objeto en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado en el proceso o afección de enfermedades. Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende ingredientes específicos en cantidades específicas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes específicos en las cantidades específicas.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas al uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en una mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato sódico, lactosa, fosfato de calcio o fosfato sódico; agentes de granulación o disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporcionar una acción sostenida durante un período de tiempo prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retraso temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden revestir mediante las técnicas que se describen en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio aceitoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en una mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes de dispersión o humectación pueden ser una fosfatida de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones aceitosas se pueden formular por suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina líquida o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes tales como los que se han expuesto anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en una mezcla con un agente de dispersión o humectación, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Algunos agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión

adecuados a modo de ejemplo son los que ya se han mencionado anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o las mezclas de los mismos. Algunos agentes emulgentes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma arábica o goma de tragacanto, fosfatidas de origen natural, por ejemplo lecitina de haba de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también contienen un demulcente, un conservante y agentes aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida usando los agentes de dispersión o humectación y los agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, encuentran uso en la preparación de inyectables ácidos grasos tales como ácido oleico.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención (para los fines de la presente solicitud, la aplicación tópica incluirá lavados bucales y gárgaras).

La composición farmacéutica y el método de la presente invención pueden comprender además compuestos terapéuticamente activos distintos como se ha indicado anteriormente que se aplican habitualmente en el tratamiento de las afecciones patológicas indicadas anteriormente.

En el tratamiento o la prevención de afecciones que requieren la inhibición de la actividad de la enzima estearoil-CoA delta-9 desaturasa, un nivel de dosificación apropiado será generalmente aproximadamente de 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día que se puede administrar en dosis individuales o múltiples. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferentemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser aproximadamente de 0,01 a 250 mg/kg por día, aproximadamente de 0,05 a 100 mg/kg por día, o aproximadamente de 0,1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este intervalo de dosificación pueden estar de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 mg del ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación en el paciente que se va a tratar. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferentemente una vez o dos veces por día.

Cuando se trata o previene diabetes mellitus y/o hiperglucemia o hipertrigliceridemia u otras enfermedades para las que están indicadas los compuestos de la presente invención, se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando el compuesto de la presencia de presente invención se administra en una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del animal, administrado preferentemente en forma de una dosis diaria individual o en dosis divididas de dos a seis veces por día, o en forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los grandes mamíferos, la dosificación diaria total es de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosificación diaria total será generalmente de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 350 mg. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Sin embargo, se ha de entender que el nivel de dosificación y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal,

estado general de salud, sexo, dieta, modo y momento de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular, y el hospedador que experimenta terapia.

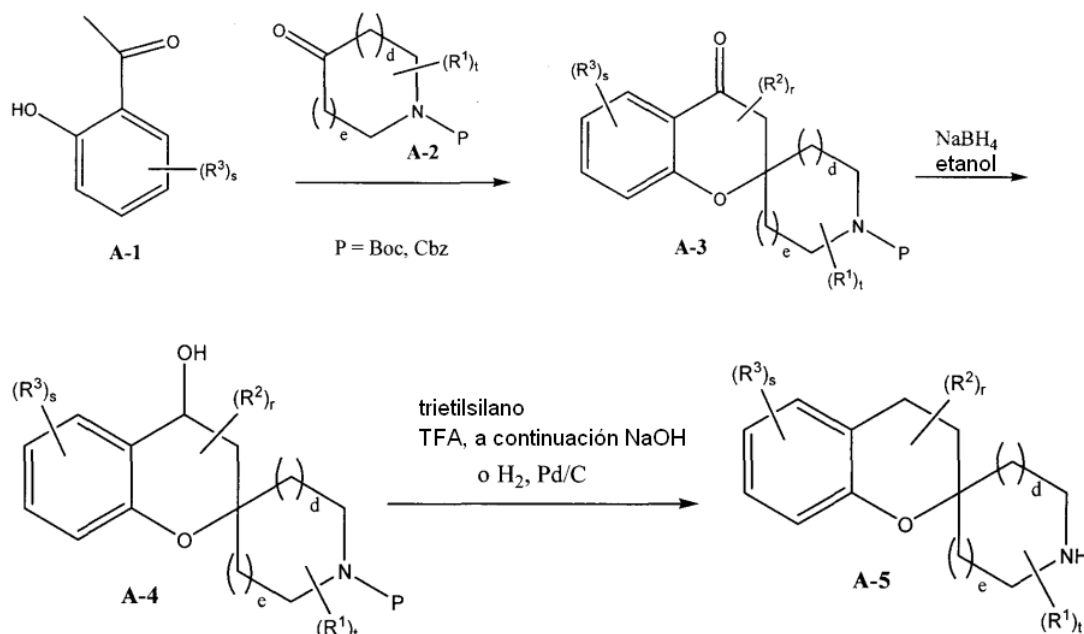
Preparación de los compuestos de la invención:

Los compuestos de fórmula estructural I se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas y Ejemplos, usando materiales apropiados y se muestran además a modo de ejemplo mediante los siguientes ejemplos específicos. Sin embargo, no se ha de considerar que el compuesto ilustrado en el ejemplo forma el único género que se considera como la invención. El Ejemplo ilustra detalles adicionales para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la materia entenderán claramente que se pueden usar variaciones conocidas de las condiciones y los procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos. Todas las temperaturas son en grados Celsius a menos que se indique otra cosa. Los espectros de masas (MS) se midieron por espectroscopía de masas mediante ionización por electronebulización (ESMS).

Lista de abreviaturas: ACN es acetonitrilo; Ac₂O es anhídrido acético; AcOH es ácido acético; ac. es acuoso; Boc es *tert*-butiloxycarbonilo; *n*-BuLi es *n*-butil litio; *t*-BuOH es *tert*-butanol; *t*-BuLi es *tert*-butil litio; *t*-BuONO es nitrito de *tert*-butilo; CAN es nitrato de amonio y cérico; Celite™ es tierra de diatomeas; CuSO₄ es sulfato de cobre; DAST es trifluoruro de (dietilamino)azufre; DBU es 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno; DCM es diclorometano; DEAD: azodicarboxilato de dietilo; DIPEA o DIEA es *N,N*-diisopropil etil amina (base de Hunig); DME es 1,2-dimetoxietano; DMAP es 4-dimetilaminopiridina; DMF es *N,N*-dimetilformamida; DMSO es dimetilsulfóxido; DPPA es difenil fosforil azida; dppf es 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; EA es acetato de etilo; equiv. es equivalente(s); ESI es ionización por electronebulización; Et₃N es trietilamina; Et₃SiH es trietilsilano; EtOAc es acetato de etilo; EtOH es alcohol etílico; Et₂O es dietil éter; g es gramo(s); h es hora(s); HATU es (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio); HCl es ácido clorhídrico; HMPA es hexametilfosforamida; al vacío es evaporación rotatoria a presión disminuida; *i*-PrOH o IPA es isopropanol; K₂CO₃ es carbonato potásico; LC es cromatografía líquida; LC/MS es cromatografía líquida/espectroscopía de masas; l es litro(s); LiHMDS es hexametildisilazida de litio; ml y mL es mililitro; M es molar; mmol es milimol(es); MeOH es alcohol metílico; MgSO₄ es sulfato de magnesio; min es minuto(s); MS es espectro de masas; MOMCl es clorometil metil éter; MTBE es metil *tert*-butil éter; NaOH es hidróxido sódico; NaN₃ es azida sódica; NaOAc es acetato sódico; NMP es *N*-metil-2-pirrolidinona; RMN es espectroscopía por resonancia magnética nuclear; PE es éter de petróleo; Ph es fenilo; PPh₃ es trifenilfosfina; sat. y sat es saturado; SiO₂ es dióxido de silicio; ta y TA es temperatura ambiente; TEA es trietilamina; TFA es ácido trifluoroacético; TFAA es anhídrido trifluoroacético; THF es tetrahidrofurano; TMP es 2,2,6,6-tetrametilpiperidina; y % en peso es porcentaje en peso.

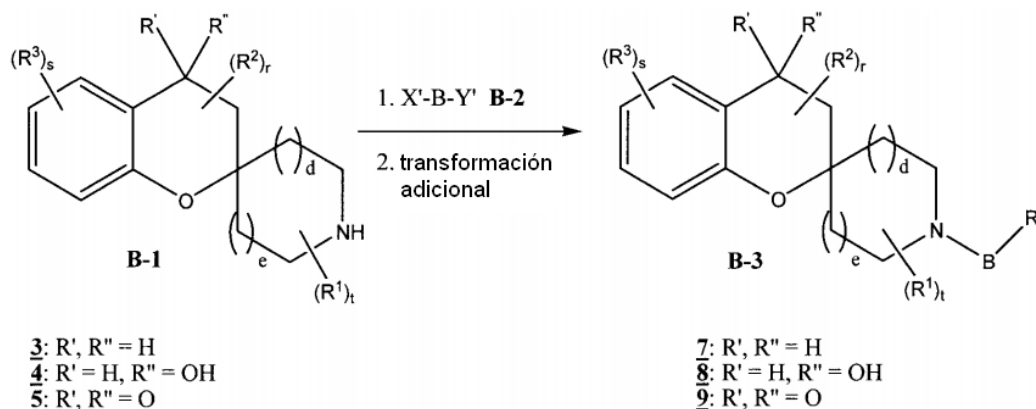
Método A

Los restos espiránicos se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos por L. Yang., *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 107-112 (1998). Aquí se muestra una ilustración con A-5. Una 2'-hidroxiacetofenona A-1 sustituida apropiadamente se hace reaccionar con una cetona cíclica intermedia A-2 sustituida apropiadamente en presencia de una base, tal como pirrolidina, en un disolvente, tal como metanol, para obtener el compuesto intermedio espiránico A-3.



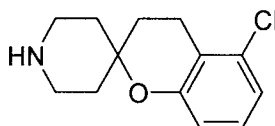
El carbonilo del compuesto intermedio A-3 se reduce a continuación en una secuencia de 2 etapas a través del alcohol A-4 para obtener la amina espirocíclica intermedia A-5 para reacción de acoplamiento adicional. El compuesto espiránico intermedio A-5 se aísla en forma de una base o de una sal con un ácido tal como HCl o TFA. Para $R^3 = OH$ en A-4, puede hacer reaccionar además con un grupo alquilo o bencilo para proporcionar el correspondiente análogo alquilado.

Método B



Un compuesto intermedio espiránico B-1 sustituido apropiadamente, preparado de acuerdo con el Método A, se hace reaccionar con un heteroarilo sustituido apropiadamente con halógeno ($X' = Cl, Br$) B-2, en el que el anillo heteroarilo B es como se ha definido anteriormente, e Y' es un grupo funcional tal como halógeno (Cl, Br, I), éster, amida, nitrilo o heterociclo que es adecuado para la transformación en el sustituyente R^4 como se ha definido previamente. El grupo funcional Y' se convierte a continuación mediante transformaciones convencionales habituales en el sustituyente R^4 para obtener el resto deseado para el producto final B-3. Para $R^3 = OH$ en B-1, se puede transformar además en el análogo alquilado correspondiente después de reacción de acoplamiento con B-2 en una etapa apropiada. Se pueden usar otros restos espiránicos para acoplarse con B-2 y obtener los análogos correspondientes.

COMPUESTO INTERMEDIO 1



Sal de clorhidrato de 5-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]

Etapas 1: 1-(2-cloro-6-hidroxifenil)etanona. A una solución de 3-clorofenol (50 g, 390,62 mmol, 1,00 equiv.) en DCM (500 ml) se añadió DIEA (554 g, 4,29 mol, 11,00 equiv.) seguido de cloro(metoxi)metano (380 g, 10,00 equiv.) a 20 °C. La mezcla resultante se dejó que reaccionara, con agitación, durante 4 h a 20 °C. La mezcla de reacción se inactivó a continuación con agua. La fase orgánica separada se lavó con agua (2 x), se secó sobre Na_2SO_4 y a continuación se concentró al vacío para obtener 1-cloro-3-(metoximetoxi)benceno en forma de un aceite de color blanco.

A una solución de 1-cloro-3-(metoximetoxi)benceno (24 g, 136,74 mmol, 1,00 equiv., 98 %) en THF (240 ml) se añadió TMP (21 g, 150,00 mmol, 1,10 equiv.). A la solución anterior se añadió n-BuLi (61 ml, 1,10 equiv., 2,5 mol/l) gota a gota con agitación a -75 °C durante 30 min. Después de agitar durante 2 h a -75 °C, la mezcla resultante se hizo reaccionar con Ac_2O (15,5 g, 148,92 mmol, 1,10 equiv., 98 %) mediante adición gota a gota con agitación a -75 °C durante 30 min. La mezcla se agitó durante un período adicional de 30 min a temperatura ambiente, y a continuación se inactivó por adición de agua. La mezcla resultante se extrajo con 2 x 300 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener 1-(2-cloro-6-(metoximetoxi)fenil)-etanona en forma de un aceite de color amarillo.

A una solución de 1-(2-cloro-6-(metoximetoxi)fenil)etanona (38 g, 177,03 mmol, 1,00 equiv.) en THF (380 ml) se añadió HCl (ac. 35 g, 2,00 equiv., 36 %). La mezcla resultante se dejó que reaccionara, con agitación, durante 3 h a 65 °C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título en bruto.

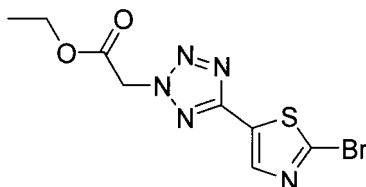
Etapas 2: 5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 4-

oxopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (14 g, 70,35 mmol, 1,00 equiv.), pirrolidina (7 g, 98,59 mmol, 1,40 equiv.) y 1-(2-cloro-6-hidroxifenil)etanona (12 g, 70,59 mmol, 1,00 equiv.) en MeOH (150 ml) se hizo reaccionar a 65 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Al residuo se añadieron 500 ml de acetato de etilo. A continuación, la mezcla se lavó con agua (2 x). La fase orgánica se secó sobre sulfato

sódico anhidro y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Etapa 3: 5-cloro-4-hidroxi-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (30 g, 85,27 mmol, 1,00 equiv.) en EtOH (300 ml) se añadió en porciones NaBH₄ (3,3 g, 87,23 mmol, 1,02 equiv.) a 25 °C durante 30 min. La mezcla resultante se dejó que reaccionara, con agitación, durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se

interrumpió a continuación con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O (2 x), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Etapa 4: sal de clorhidrato de 5-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]. A una mezcla de 5-cloro-4-hidroxi-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (12,4 g, 35,04 mmol, 1,00 equiv.) en ácido trifluoroacético (130 ml) se añadió trietilsilano (16,8 g, 144,48 mmol, 4,12 equiv.). La mezcla resultante se dejó que reaccionara, con agitación, durante 5 h mientras que la temperatura se mantuvo a 80 °C a reflujo. La mezcla resultante se concentró al vacío. Al residuo resultante se añadieron 200 ml de Et₂O. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración para obtener la sal de TFA en forma de un sólido de color blanco. La sal de TFA se convirtió en la base libre mediante el tratamiento con NaOH acuoso. La base libre se disolvió a continuación en Et₂O y se hizo reaccionar con HCl gaseoso para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

COMPUESTO INTERMEDIO 2



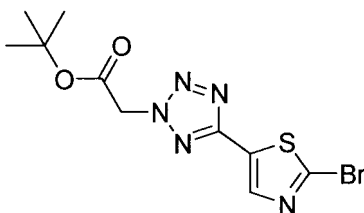
[5-(2-Bromo-1,3-tiazol-5-yl)-2H-tetrazol-2-yl]acetato de etilo

Etapa 1: 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxamida. En un matraz de fondo redondo de 2 l se añadieron 2-bromotiazol-5-carboxilato de etilo (50,0 g, 212 mmol), THF (500 ml) y MeOH (250 ml). A esto se añadió hidróxido de amonio concentrado en agua (590 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida, y la mezcla en bruto se vertió en un embudo de decantación que contenía solución salina saturada (1 l). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 500 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título.

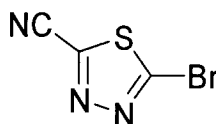
Etapa 2: 2-bromo-1,3-tiazol-5-carbonitrilo. En un matraz de fondo redondo de 2 l que contenía 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxamida (41,5 g, 201 mmol) en CH₂Cl₂ (1,3 l) se añadió trietilamina (70 ml, 502 mmol). La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente anhídrido trifluoroacético (34 ml, 241 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación de 3 l que contenía solución acuosa saturada de NaHCO₃ (500 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 1,2 l) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto resultante se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice en un embudo de vidrio sinterizado, lavando con cantidades abundantes de EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: 5-(2-bromo-1,3-tiazol-5-yl)-2H-tetrazol. Una solución de 2-bromo-1,3-tiazol-5-carbonitrilo (5,00 g, 26,5 mmol) en 2-propanol (75 ml) y agua (38 ml) se trató con ZnBr₂ (5,96 g, 26,5 mmol) y azida sódica (2,58 g, 39,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 5 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó a pH = 3 usando solución acuosa 1 M de HCl (aproximadamente 20 ml). La mezcla se vertió en un embudo de decantación de 500 ml y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 4: [5-(2-bromo-1,3-tiazol-5-yl)-2H-tetrazol-2-yl]acetato de etilo. En un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía 5-(2-bromo-1,3-tiazol-5-yl)-2H-tetrazol (5,43 g, 22,5 mmol) en THF (81 ml) se añadió trietilamina (7,2 ml, 52 mmol) y bromoacetato de etilo (3,8 ml, 34 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 1 h, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación que contenía agua (80 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 160 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna a través de gel de sílice, eluyendo con 100 % de hexanos:EtOAc 50:50 como gradiente proporcionó el compuesto del título en forma de un regioisómero individual. RMN ¹H (d₆-DMSO, 400 MHz) 8,39 (1H, s), 5,93 (2H, s), 4,21 (2H, c, *J* = 7,0 Hz), 1,22 (3H, t, *J* = 7,0 Hz).

COMPUESTO INTERMEDIO 35 [5-(2-Bromo-1,3-tiazol-5-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo

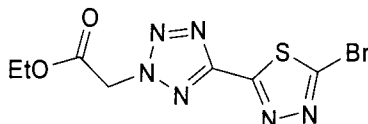
Este compuesto se sintetizó de una manera similar a como se ha descrito para [5-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de etilo (Compuesto intermedio 2) usando bromoacetato de *terc*-butilo en lugar de bromoacetato de etilo en la etapa 4. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 8,22 (1H, s), 5,32 (2H, s), 1,47 (9H, s). MS (ESI, Q+) m/z 346, 348 (M + 1, ⁷⁹Br, ⁸¹Br).

COMPUESTO INTERMEDIO 415 5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carbonitrilo

Etapa 1: 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo. A una suspensión de 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo en CH₃CN (0,32 M) se añadió CuBr₂ (2 equiv.). La mezcla se volvió de color verde oscuro y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota *t*-BuONO al 90 % (2 equiv.) durante 15 - 20 min. La mezcla se volvió ligeramente caliente y se desprendió gas después de aproximadamente 5 min y a continuación a lo largo de la aviación. Después de la finalización de la adición y después de disminuir el desprendimiento de gas, la mezcla se calentó a 60 °C durante 30 min. A continuación el disolvente se evaporó al vacío. Se añadieron agua y EtOAc y la mezcla se agitó hasta que desapareció el color verde oscuro. La fase orgánica se volvió de color pardo claro y la fase acuosa era de color verde con material insoluble. La mezcla completa se filtró a través de Celite™ y se lavó con EtOAc. La fase de EtOAc se separó, se lavó con solución salina saturada diluida, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 4,52 (c, 2H), 1,43 (t, 3H).

Etapa 2: 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida. A una solución de 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo en THF (1,1 M) a temperatura ambiente se añadió NH₄OH concentrado (2,9 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y apareció un precipitado en la fase acuosa. El disolvente volátil se retiró al vacío. La mezcla se diluyó con agua y se recogió el precipitado, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,99 (s, 1 H), 7,55 (s, 1H).

Etapa 3: 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carbonitrilo. A una solución de 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida y Et₃N (2,3 equiv.) en THF (0,5 M) a 0 °C se añadió TFAA (1,1 equiv.). La mezcla se calentó a continuación a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua. El precipitado se recogió, se lavó con agua, y se secó para obtener el compuesto del título.

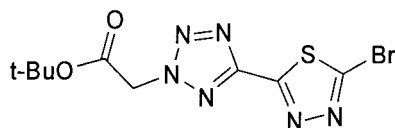
COMPUESTO INTERMEDIO 540 [5-(5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de etilo

A una suspensión de 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carbonitrilo (1 g, 5 mmol) y ZnBr₂ (1,1 g, 5 mmol) en *i*-PrOH (10 ml) y H₂O (5 ml) se añadió NaN₃ (0,65 g, 10 mmol) en un tubo de cierre hermético. La mezcla se agitó a 120 °C durante una noche y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se ajustó a pH = 4 con HCl (2 M) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el 5-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-tetrazol en bruto. RMN ¹³C (DMSO, 300 MHz): δ 159,12, 150,65, 142,84.

A una solución de 5-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-tetrazol (1 g, 4,3 mmol) en DMF (20 ml) se añadió Cs₂CO₃ (2,1 g, 6,45 mmol) y bromoacetato de etilo (0,95 ml, 8,6 mmol). La solución resultante se agitó a 90 °C durante 1

hora. La mezcla se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. La cromatografía sobre sílice proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, contaminado con el isómero 1-alkilado de [5-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-tetrazol-1-il]acetato de etilo. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 5,70 (s, 2H), 4,26 (c, *J* = 7 Hz, 2H), 1,28 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

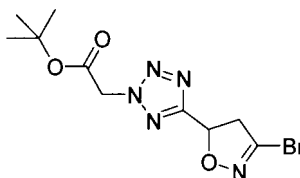
COMPUESTO INTERMEDIO 6



[5-(5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo

El compuesto del título se preparó de una manera similar a como se ha descrito para el Compuesto intermedio 5 a partir de 5-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-tetrazol y bromoacetato de *terc*-butilo. El compuesto del título aislado estaba contaminado con ~20 % de [5-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-tetrazol-1-il]acetato de *terc*-butilo. RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ 5,43 (s, 2H), 1,47 (s, 9H).

COMPUESTO INTERMEDIO 7



[5-(3-Bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo

Etapas 1: 3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo. A un matraz de fondo redondo que contenía dibromuro hidroxycarbonimídico (100 g, 490 mmol) se añadió lentamente DMF (300 ml), seguido de acrilato de etilo (59 g, 590 mmol). La mezcla se enfrió a -10 °C y a continuación se añadió gota a gota una solución de KHCO₃ (99 g, 990 mmol) en agua (400 ml) durante 90 min, a una velocidad que mantuvo la temperatura interna por debajo de 0 °C. La agitación se continuó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación de 4 l que contenía agua (500 ml) y la fase acuosa se extrajo con MTBE (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un aceite de color amarillo que se usó directamente en la Etapa 2.

Etapas 2: 3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida. Se añadió 3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo (109 g, 490 mmol) a un matraz de fondo redondo de 1 l que contenía NH₃ 2,0 M en MeOH (295 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2,5 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche durante 16 h. La suspensión resultante se diluyó con 500 ml de dietil éter y se agitó en un baño de hielo durante 1 h. El producto se aisló por filtración al vacío, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,70 (1H, s a), 5,92 (1H, s a), 5,06 (1H, dd, *J* = 11,0, 6,5 Hz), 3,64-3,51 (2H, m). MS (ESI, Q+) *m/z* 193, 195 (*M* + 1, ⁷⁹Br, ⁸¹Br).

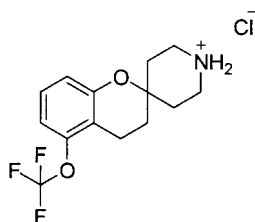
Etapas 3: 3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonitrilo. A una solución de 3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida (30,0 g, 155 mmol) en THF (360 ml) se añadió trietilamina (43,0 ml, 311 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente TFAA (33,0 ml, 233 mmol) durante 20 min, a una velocidad que mantuvo la temperatura interna por debajo de 15 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación de 2 l que contenía agua (500 ml) y la fase acuosa se extrajo con MTBE (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 250 ml) y solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapas 4: 5-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2H-tetrazol. A un matraz de fondo redondo de 2 l equipado con un condensador de reflujo, manta calefactora y en atmósfera de N₂, se añadieron 3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-carbonitrilo (39,4 g, 225 mmol), óxido de cinc (1,8 g, 23 mmol), THF (40 ml) y agua (200 ml). A esta solución se añadió en lentamente una solución de azida sódica (16 g, 250 mmol) en agua (10 ml) durante 5 min y la mezcla se calentó a 75 °C durante 16 h. El calentamiento se aplicó a una velocidad tal que la temperatura interna de la mezcla de reacción no excediera de 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 3-4 con adición lenta de solución acuosa 2 N de HCl. Durante la acidificación, la temperatura interna se mantuvo por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación de 2 l y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

Etapas 5: [5-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo. A un matraz de fondo redondo de

2 l equipado con un condensador de reflujo, manta calefactora y en atmósfera de N₂ se añadió 5-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2*H*-tetrazol (49 g, 225 mmol) y THF (500 ml). Se añadió trietilamina (53 ml, 383 mmol) a la mezcla y la solución se calentó a 55 °C mientras se añadía bromoacetato de *tert*-butilo (66 g, 338 mmol). La mezcla se calentó a 55 °C durante 1 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación de 2 l que contenía solución acuosa 1 N de HCl (500 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna a través de gel de sílice latrobead™, eluyendo con hexanos/EtOAc/CH₂Cl₂ 75:15:5, proporcionó el producto del título con una pureza regioisomérica mayor de 10:1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,98 (1H, dd, *J* = 11,0, 7,5 Hz), 5,35 (2H, s), 3,87 (1H, dd, *J* = 17,5, 7,5 Hz), 3,70 (1H, dd, *J* = 17,5, 11,0 Hz), 1,50 (9H, s). MS (ESI, Q+) *m/z* 332, 334 (*M* + 1, ⁷⁹Br, ⁸¹Br).

COMPUESTO INTERMEDIO 8



Cloruro de 5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio]

Etapas 1: 1-bromo-2-(metoximetoxi)-4-(trifluorometoxi)benceno. A una solución fría de 2-bromo-5-(trifluorometoxi)fenol (50 g, 195 mmol) y base de Hunig (120 ml, 687 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a -78 °C (congelada en forma de una torta de color blanco) se añadió MOM-Cl (35 ml, 461 mmol). La torta de color blanco se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (150 ml), la mezcla se agitó durante 15 min y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). Los extractos de CH₂Cl₂ se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (10 % de EtOAc/hexanos isocrática) para proporcionar el producto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,74 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 6,99 (dd, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 3,52 (s, 3 H).

Etapas 2: 1-[2-(metoximetoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil]etanona. Una solución de 1-bromo-2-(metoximetoxi)-4-(trifluorometoxi)benceno (60 g, 198 mmol) en THF (500 ml) a -100 °C se trató mediante adición lenta de *t*-BuLi en pentano (1,7 M) (1,3 equiv.) durante 45 min manteniendo la temperatura interna entre -97 °C y -102 °C. Después de 1 h a -100 °C, seguido del final de la adición de *t*-BuLi, se añadió diisopropilamina (0,1 equiv.) a -100 °C y la mezcla se dejó calentar y a continuación se agitó durante 3 h a -90 °C. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -100 °C, y a continuación se añadió gota a gota anhídrido acético (24 ml, 254 mmol) manteniendo la temperatura interna por debajo de -95 °C. La suspensión final se calentó a 0 °C. La mezcla se vertió en agua (300 ml) y los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida. Se añadió más agua (50 ml) y el medio acuoso se extrajo con EtOAc (350 ml), y se lavó con solución salina saturada. Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El material resultante se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (gradiente de 0 a 20 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆): δ 7,51 (t, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H).

Etapas 3: 1-[2-hidroxi-6-(trifluorometoxi)fenil]etanona. A una solución de 1-[2-(metoximetoxi)-6-(trifluorometoxi)fenil]etanona (48 g, 181 mmol) en *i*-PrOH (60 ml) se añadió HCl ac. al 37 % (8 ml, 97 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h, y a continuación se vertió en agua. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió pentano (400 ml) y la mezcla se vertió en HCl 0,5 N (500 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con HCl 0,5 N (4 x 250 ml) y solución salina saturada. Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con pentano (400 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se enfriaron a 0 °C y se evaporaron a presión reducida manteniendo el baño de agua a 0 °C para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que contenía cierta cantidad de *i*-PrOH. El material en bruto se usó como tal en la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 12,08 (s, 1 H), 7,60 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 2,70 (s, 3 H).

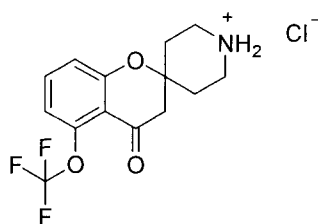
Etapas 4: 4-oxo-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato del *tert*-butilo. Una mezcla al 75 % en peso de 1-[2-hidroxi-6-(trifluorometoxi)fenil]etanona (50 g, 170 mmol), 1-BOC-4-piperidona (32 g, 161 mmol) en xileno (50 ml), se trató con pirrolidina (2,6 ml, 32,1 mmol). La mezcla se calentó a 105 °C durante 14 h retirando agua y disolventes volátiles. La reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (100 % de hexanos isocrática y a continuación un ligero gradiente de 5 a 20 % de EtOAc/hexanos). Después de la evaporación de los disolventes, el material resultante se trituró con hexanos a -78 °C. La suspensión fría se filtró y se repitió la trituración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,67 (t, 1 H), 7,19 (dd, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 3,89 (d, 2 H), 3,24 (s, 2 H), 2,87 (s, 2H), 2,06-1,95 (m, 2 H), 1,79-1,69 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H).

Etapas 5: 4-hidroxi-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato del *tert*-butilo. En

un matraz de 500 ml, una mezcla de 4-oxo-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'-H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato del *tert*-butilo (15 g, 37,4 mmol) en THF (50 ml) y MeOH (50 ml) se trató con NaBH₄ (2,1 g, 56,1 mmol) a -78 °C, a continuación se calentó y se agitó durante 1 h a 0 °C. Se añadió a cetona para inactivar el exceso de hidruro y los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida. Se añadieron agua y NaHCO₃ ac., y el medio acuoso se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. (2 x), y solución salina saturada. Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. El material en bruto se usó como tal en la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,33 (t, 1 H), 6,92 (d, 2 H), 5,09-5,05 (m, 1 H), 4,50 (d, 1 H), 3,85 (d, 1 H), 3,76 (d, 1 H), 3,36 (s a, 1 H), 3,16 (s a, 1 H), 2,25-2,16 (m, 2 H), 2,04 (dd, 1 H), 1,78-1,69 (m, 3 H), 1,47 (s, 9 H).

Etapa 6: cloruro de 5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio]. En un matraz de 1 l, una solución fría (-78 °C) de 4-hidroxi-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'-H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (15 g, 37,2 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml) con Et₃SiH (24 ml, 150 mmol) seguido de TFA (40 ml). La mezcla final se calentó a temperatura ambiente y se calentó a reflujo (baño de aceite a 50 °C) durante 24 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. Al residuo resultante se añadió HCl 4 M en dioxano (30 ml) y la solución se concentró. Este tratamiento con HCl se repitió tres veces. El residuo resultante se trituró con Et₂O, y el sólido de color blanco se recogió por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título. El sobrenadante se concentró y se trató de nuevo con HCl 4 M como se ha descrito anteriormente para proporcionar más cantidad del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco después de trituración con Et₂O/heptano. Alternativamente, el compuesto del título se puede sintetizar de acuerdo con el siguiente procedimiento: a una solución de 4-hidroxi-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'-H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (23,6 g, 58,5 mmol) en EtOAc desgasificado (234 ml) se añadieron gota a gota catalizador Pd(OH)₂ (4,72 g, 6,72 mmol) y MsOH (22,49 g, 234 mmol). La reacción se agitó en un agitador de Parr a 50 psi (345 kPa) de H₂ durante una noche. A continuación, la mezcla se filtró sobre Solka Flok™ con un flujo de N₂ y se aclaró con 600 ml de EtOAc. El filtrado resultante se lavó con NaOH 2 N (2 x), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título. LC-MS: m/z = 288,1 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,12 (s a, 1 H), 9,01 (s a, 1 H), 7,23 (t, 1 H), 6,92-6,86 (m, 2 H), 3,23-3,12 (m, 2 H), 3,11-2,91 (m, 2 H), 2,70 (t, 2 H), 1,87-1,78 (m, 6 H).

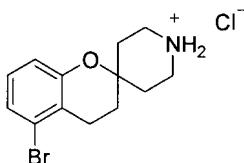
COMPUESTO INTERMEDIO 9



Cloruro de 4-oxo-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio]

Una mezcla de 4-oxo-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'-H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,491 mmol) (a partir del Compuesto intermedio 8, Etapa 4) en 1,4-dioxano (25 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (25 ml, 100 mmol). La suspensión se calentó durante 30-60 min antes de que la mezcla se evaporara hasta sequedad. El residuo se trituró con Et₂O/heptano, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,96 (s a, 1 H), 8,72 (s a, 1 H), 7,70 (t, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 3,26-3,17 (m, 2 H), 3,17-3,04 (m, 2 H), 2,96 (s, 2 H), 2,11 (d, 2 H), 1,97-1,86 (m, 2 H).

COMPUESTO INTERMEDIO 10



Cloruro de 5-bromo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio]

Etapa 1: 1-bromo-3-(metoximetoxi)benceno. A una solución de 3-bromofenol (10 g, 57,8 mmol) y base de Hunig (35,7 ml, 205 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a -78 °C, se añadió MOM-Cl (10,98 ml, 145 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (150 ml), se agitó durante 15 min y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). El extracto de CH₂Cl₂ se lavó con solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para obtener un aceite de color amarillo. El material se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (gradiente de 0 a 20 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Etapa 2: 1-[2-bromo-6-(metoximetoxi)fenil]etanona. A una solución de diisopropilamina (9,85 ml, 69,1 mmol) en THF

(100 ml) a -78 °C se añadió lentamente n-BuLi 2,5 M (29,9 ml, 74,9 mmol). La solución se calentó y se agitó 20 min a 0 °C, se enfrió a -100 °C antes de la adición lenta de una solución fría en THF (40 ml) de 1-bromo-3-(metoximetoxi)benceno (12,5 g, 57,6 mmol) a través de una cánula. La mezcla se agitó durante 2 h a -100 °C, manteniendo la temperatura interna entre -94 °C y 101 °C. A continuación se añadió gota a gota anhídrido acético (10,00 ml, 106 mmol) a la mezcla de reacción y la temperatura interna se mantuvo por debajo de -95 °C. La suspensión final de color blanco se calentó a temperatura ambiente. A continuación se añadió agua (100 ml) y los materiales volátiles se evaporaron a presión reducida. Se añadió más agua y el medio acuoso se extrajo con EtOAc, y se lavó con solución salina saturada. Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (120 g, gradiente de 0 a 15 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

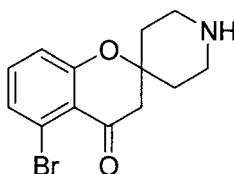
Etapa 3: 1-(2-bromo-6-hidroxifenil)etanona. A una solución de 1-[2-bromo-6-(metoximetoxi)fenil]etanona (12,6 g, 48,6 mmol) en 2-propanol (100 ml) se añadió HCl ac. (37 %, 20 ml, 244 mmol). La solución se calentó a 65 °C durante 4 h. A continuación, los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida. Se añadió agua y el medio acuoso se extrajo con EtOAc, y se lavó con solución salina saturada. Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por trituración con heptano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige.

Etapa 4: 5-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 1-(2-bromo-6-hidroxifenil)etanona (8,81 g, 41,0 mmol), 1-boc-4-piperidona (8,82 g, 44,2 mmol) y pirrolidina (0,847 ml, 10,24 mmol) en xileno (70 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h retirando el agua. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (gradiente de 0 a 30 % de EtOAc/hexanos), seguido de una evaporación conjunta con Et₂O/heptano para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. LC-MS: m/z = 418,0, 420,0 (M+Na).

Etapa 5: 5-bromo-4-hidroxi-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 5-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (2,04 g, 5,15 mmol) en THF (20 ml) y MeOH (20 ml) se trató con NaBH₄ (0,390 g, 10,30 mmol) a 0 °C. La suspensión se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió acetona para inactivar el exceso de hidruro y los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida. Se añadió agua y el medio acuoso se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ ac., y solución salina saturada. Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con EtOAc y las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

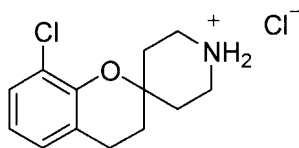
Etapa 6: cloruro de 5-bromo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio]. Una solución fría de 5-bromo-4-hidroxi-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (514 mg, 1,291 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) se trató con trietilsilano (1,649 ml, 10,32 mmol), seguido de TFA (4 ml). La mezcla final se calentó a temperatura ambiente y a continuación se calentó a 80 °C durante 5,5 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. Al residuo resultante se añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml) y la solución se concentró (repetido dos veces). A continuación, se añadió Et₂O al residuo y se observó un precipitado sólido de color blanco. La suspensión se trituró con ultrasonidos, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: m/z = 284,0, 282,0 (MH⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,76 (s, 2 H), 7,19 (d, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 3,24-3,16 (m, 2 H), 3,07 (td, 2 H), 2,70 (t, 2 H), 1,92-1,77 (m, 6 H).

COMPUESTO INTERMEDIO 11



5-Bromoespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona. Una mezcla de 5-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (4,6 g, 10,45 mmol) (Compuesto intermedio 10, Etapa 4) en 1,4-dioxano (7 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (50 ml, 200 mmol). La suspensión se calentó con una pistola calefactora durante 5-10 min antes de que la mezcla se evaporara hasta sequedad. La sal de HCl se neutralizó con NaOH 1 N y la fase acuosa se extrajo con MTBE. La fase orgánica se lavó con agua, y solución salina saturada. Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con MTBE. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con heptano, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa. LC-MS: m/z = 296,0, 298,0 (MH⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,40 (t, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 2,84 (s, 2 H), 2,85-2,75 (m, 2 H), 2,68 (dt, 2 H), 1,80-1,71 (m, 2 H), 1,63-1,55 (m, 2 H).

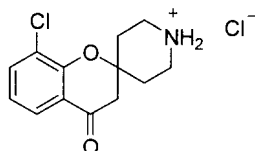
COMPUESTO INTERMEDIO 12



Cloruro de 8-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio]

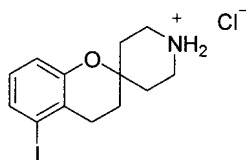
- 5 Etapa 1: 8-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de 1-(3-cloro-2-hidroxifenil)etanona (500 mg, 2,93 mmol), 1-boc-4-piperidona (584 mg, 2,93 mmol) y pirrolidina (61 μ l, 0,738 mmol) en xileno (4 ml) se calentó a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (40 g, gradiente de 0 a 40 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: m/z = 376,1, 374,1 (M+Na).
- 10 Etapa 2: 8-cloro-4-hidroxi-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. Una mezcla de 8-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (910 mg, 2,59 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (10 ml) se trató con NaBH₄ (196 mg, 5,17 mmol) a 0 °C. La suspensión se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió acetona para inactivar el exceso de hidruro y los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida. Se añadió agua y el medio acuoso se extrajo con EtOAc.
- 15 La fase orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ ac., y solución salina saturada. Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con EtOAc y las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color blanco. LC-MS: m/z = 376,1, 378,1 (M+Na).
- 20 Etapa 3: cloruro de 8-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio]. Se añadió TFA (10 ml) a 8-cloro-4-hidroxi-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (905 mg, 2,56 mmol) y se observó una reacción exotérmica. Debido a la reacción exotérmica, la solución se enfrió rápidamente a 0 °C y se trató con trietilsilano (1,634 ml, 10,23 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. Al residuo se añadió HCl 4 M en dioxano (4 ml) y la solución se concentró (esto se repitió dos veces). A continuación, se añadió Et₂O al residuo y el sólido de color blanco se trituroó con ultrasonidos, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título. LC-MS: m/z = 238,1, 240,1 (MH⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,82 (s a, 2 H), 7,27 (d, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,88 (t, 1 H), 3,29-3,22 (m, 2 H), 3,05 (td, 2 H), 2,81 (t, 2 H), 1,95-1,79 (m, 6 H).
- 25

COMPUESTO INTERMEDIO 13



- 30 Cloruro de 8-cloro-4-oxo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio]. Una mezcla de 8-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (877 mg, 2,493 mmol) (Compuesto intermedio 12, Etapa 1) en 1,4-dioxano (4 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (6 ml, 24,00 mmol). La suspensión se calentó con una pistola calentadora durante 5 - 10 min antes de que la mezcla se evaporara hasta sequedad. El residuo se trituroó con Et₂O, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: m/z = 252,0, 254,0 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,98 (s a, 2 H), 7,82 (d, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 3,27 (d, 2 H), 3,10-2,99 (m, 4 H), 2,16 (d, 2 H), 2,02-1,89 (m, 2 H).
- 35

COMPUESTO INTERMEDIO 14



Cloruro de 5-yodo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio]

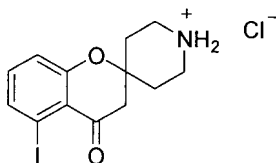
- 45 Etapa 1: 5-yodo-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. Siguiendo la referencia bibliográfica J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 14844-14845, se añadió dioxano (30 ml) a una mezcla de 5-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (2,4 g, 6,06 mmol) (Compuesto intermedio 10, Etapa 4), NaI (1,952 g, 13,02 mmol), CuI (0,173 g, 0,908 mmol) y (R,R)-(-)-N,N-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (0,258 g, 1,817 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 24 h, se diluyó con EtOAc y la suspensión resultante se filtró a través de una capa de SiO₂ eluyendo con 100 % de EtOAc. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (50 g, gradiente de 0 % a 50 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS: m/z =
- 50

466,1 (M+Na).

Etapla 2: 4-hidroxi-5-yodo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo. Una mezcla de 5-yodo-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (800 mg, 1,805 mmol) en THF (8 ml) y MeOH (8,00 ml) se trató con NaBH₄ (137 mg, 3,61 mmol) a 0 °C. La suspensión se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. A continuación se añadió acetona para inactivar el exceso de hidruro y los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida. Se añadió agua al residuo y el medio acuoso se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ ac., y solución salina saturada. Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con EtOAc y las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: m/z = 468,0 (M+Na).

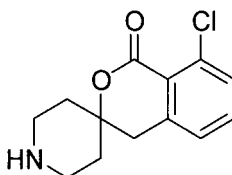
Etapla 3: cloruro de 5-yodo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio]. Una solución fría de 4-hidroxi-5-yodo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (800 mg, 1,797 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se trató con trietilsilano (2,296 ml, 14,37 mmol), seguido de TFA (5 ml). La mezcla final se calentó a temperatura ambiente, a continuación calentó a 80 °C durante 10 h y se concentró al vacío. Al residuo se añadió HCl 4 M en dioxano (10-15 ml) y la solución se concentró de nuevo (esto se repitió tres veces). Al residuo resultante se añadió Et₂O y el sólido de color blanco se trituro con ultrasonidos, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. (LC-MS: m/z = 330,0 (MH⁺)). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,61 (s a, 2 H), 7,44 (dd, 1 H), 6,94-6,88 (m, 2 H), 3,24-3,16 (m, 2 H), 3,07 (td, 2 H), 2,61 (t, 2 H), 1,92-1,74 (m, 6 H).

COMPUESTO INTERMEDIO 15



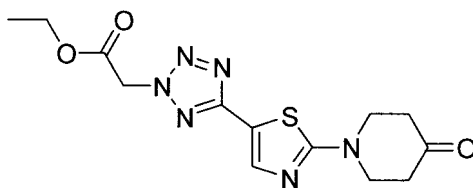
Cloruro de 5-yodo-4-oxo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio]. Una mezcla de 5-yodo-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (718 mg, 1,296 mmol; Compuesto intermedio 14, Etapa 1) en 1,4-dioxano (4 ml) se trató con HCl 4 M en dioxano (8 ml, 32 mmol). La suspensión se calentó con una pistola calentadora durante 20-30 min antes de que la mezcla se evaporara hasta sequedad. El residuo se trituro con 1,4-dioxano, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: m/z = 344,0 (MH⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,84 (s a, 1 H), 8,67 (s a, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,18 (t, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 3,16-3,09 (m, 2 H), 3,08-2,97 (m, 2 H), 2,92 (s, 2 H), 2,01 (d, 2 H), 1,88-1,77 (m, 2 H).

COMPUESTO INTERMEDIO 16



8-Cloroespiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1(4H)-ona. A una solución de ácido 2-bromo-6-clorobenzoico (1,50 g, 6,37 mmol) en THF (25 ml) a -78 °C se añadió gota a gota n-butil litio (2,5 M en hexanos, 5,35 ml, 13,38 mmol). La solución se agitó durante 1 h antes de añadir a la mezcla éster de *tert*-butilo del ácido 1-oxa-6-aza-espiro[2.5]octano-6-carboxílico (1,63 g, 7,64 mmol; preparado como se describe en el procedimiento de la bibliografía Sabbani, S. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 5804-5808) en THF (8,5 ml). La agitación se continuó durante 5 h a -78 °C, a continuación se dejó durante una noche y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NaOH (1 N, 30 ml). Los componentes volátiles se retiraron a presión reducida. La fase acuosa resultante se lavó con MTBE (15 ml) y se acidificó con HCl 6 N (30 ml). La lactonización y desprotección se consiguieron por calentamiento a 60 °C durante 3 h. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo para mantener la temperatura por debajo de 20 °C y se basificó con NaOH 10 N a pH 10-12. La fase acuosa se extrajo con IPA (2 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía CombiflashTM (columna de amina, elución con 0-10 % de MeOH/DCM) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 7,45-7,40 (2H, m), 7,19-7,14 (1H, m), 4,36 (1H, a), 3,17-3,09 (2H, m), 3,05 (2H, s), 2,94 (2H, ddd), 1,96-1,88 (2H, m), 1,74 (2H, ddd). MS (ESI. Q+) m/z 252,0, 254,0 (M + 1, ³⁵Cl, ³⁷Cl).

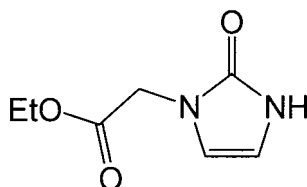
COMPUESTO INTERMEDIO 17



{5-[2-(4-Oxopiperidin-1-yl)-1,3-tiazol-5-yl]-2H-tetrazol-2-yl}acetato de etilo

- 5 Etapa 1: {5-[2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-yl)-1,3-tiazol-5-yl]-2H-tetrazol-2-yl}acetato de etilo. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 13 (etapa 1) a partir del Compuesto intermedio 2 y 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano.
- Etapa 2: {5-[2-(4-oxopiperidin-1-yl)-1,3-tiazol-5-yl]-2H-tetrazol-2-yl}acetato de etilo. A una solución de {5-[2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-yl)-1,3-tiazol-5-yl]-2H-tetrazol-2-yl}acetato de etilo (377 mg, 0,99 mmol) en THF (4,95 ml) se
- 10 añadió HCl 1 N (1,09 ml, 1,09 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 3 h. Los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Combiflash™ (SiO₂, 12 g, elución con 10-70 % de EtOAc/hexanos durante 40 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,92 (s, 1
- 15 H), 5,85 (s, 2 H), 4,22 (c, 2 H), 3,90 (t, 4 H), 2,57 (t, 4 H), 1,23 (t, 3 H). MS (+ESI): m/z 337,1 (MH⁺).

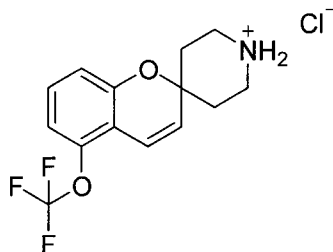
COMPUESTO INTERMEDIO 18



20 (2-Oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-yl)acetato de etilo

- Etapa 1: N-[(2,2-dimetoxietil)amino]carbonil}glicinato de etilo. A una solución de isocianatoacetato de etilo (8,84 ml, 77 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a 0 °C se añadió dimetil acetal de aminoacetaldehído (8,86 ml, 81 mmol) durante un periodo de 10 min. La mezcla se agitó adicionalmente durante 30 min, y se inactivó con agua. La fase de CH₂Cl₂ se
- 25 separó, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener el compuesto del título en bruto en forma de un aceite.
- Etapa 2: (2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-yl)acetato de etilo. A una solución de N-[(2,2-dimetoxietil)amino]carbonil}glicinato de etilo (16 g, 68,3 mmol) en ácido acético (20 ml) se añadió ácido fórmico acuoso al 80 % (80 ml, 1669 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 1 h. La mayor parte de los materiales volátiles se retiraron al vacío. El residuo se diluyó con una pequeña cantidad de agua (~10 a 20 ml) y se extrajo con
- 30 EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se concentraron y se secaron al vacío. El residuo se agitó con Et₂O, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆): δ 9,49 (s, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 6,40 (d, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 4,23-4,14 (c, 2 H), 1,29-1,23 (t, 3 H).

35 **COMPUESTO INTERMEDIO 19**

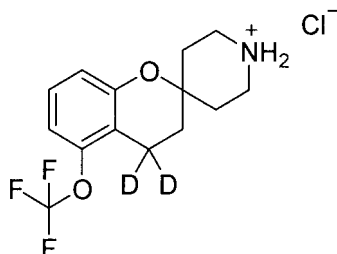


- 40 Cloruro de 5-(trifluorometoxi)espiro[cromeno-2,4'-piperidinio]. Una mezcla de 4-hidroxi-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (0,92 g, 2,29 mmol; Compuesto intermedio 8, Etapa 5) se diluyó con HCl 4 M en dioxano (60 ml, 240 mmol) y se calentó a 120 °C durante 3-4 días. La suspensión se concentró al vacío. El residuo se diluyó con MTBE y la sal se trató con NaOH 1 N. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con agua y solución salina saturada. Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con MTBE. Las fases
- 45 orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se trataron con carbón vegetal activo, se filtraron a través de un lecho de Celite™, se concentraron y se trataron con HCl 4 M en dioxano, y se evaporaron hasta sequedad. El

residuo se trituró con Et₂O/heptano, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige. LC-MS: m/z = 286,2 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,11 (s a, 1 H), 8,99 (s a, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 6,03 (d, 1 H), 3,30-3,10 (m, 4 H), 2,13-2,01 (m, 2 H), 2,03-1,88 (m, 2 H).

5

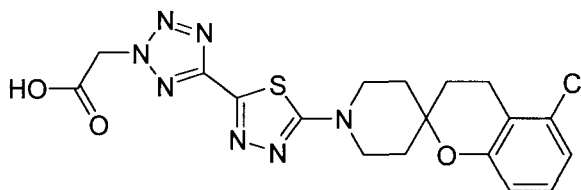
COMPUESTO INTERMEDIO 20



10 Cloruro de 5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio]-d₂

Etapas 1: 4-hidroxi-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo-d₁. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color castaño, partiendo de 4-oxo-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (600 mg, 1,50 mmol; Compuesto intermedio 8, Etapa 4) a través de 2 etapas sintéticas de la misma manera que se ha descrito para el Compuesto intermedio 8, pero usando reactivos deuterados (NaBD₄, MeOD, Et₃SiD, TFA-d) para las Etapas 5 y 6. LC-MS: m/z = 290,1 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,94 (s a, 1 H), 8,81 (s a, 1 H), 7,27 (t, 1 H), 6,95-6,89 (m, 2 H), 3,25-3,16 (m, 2 H), 3,16-3,03 (m, 2 H), 1,95-1,78 (m, 6 H).

20 Ejemplo 1



25 Ácido {5-[5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético

25

Etapas 1: 5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carbonitrilo. A una mezcla de 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carbonitrilo (200 mg, 1,053 mmol), piperidina, sal de clorhidrato de 5-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina] (346 mg, 1,263 mmol) en dioxano (5 ml) se añadió DIPEA (0,551 ml, 3,16 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de dilución con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con HCl 0,5 M (2 x), solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Combi-Flash® (40 g, 20-50 % de EtOAc en hexanos durante 20 min, 35 ml/min, 18 ml/fracción) proporcionó el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆): δ 7,16 (t, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 3,98 (d, 2 H), 3,78-3,71 (m, 2 H), 2,83 (t, 2 H), 2,02-1,89 (m, 6 H).

30

Etapas 2: 5-Cloro-1'-[5-(1*H*-tetrazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]. Una mezcla de 5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carbonitrilo (340 mg, 0,980 mmol), cloruro de amonio (157 mg, 2,94 mmol) y azida sódica (127 mg, 1,961 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 110 °C durante 3 h. Después de refrigeración, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1 N (1 ml). El precipitado se recogió, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS: m/z 390 (MH⁺).

35

Etapas 3: {5-[5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acetato de etilo. Una mezcla de 5-cloro-1'-[5-(1*H*-tetrazol-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina] (275 mg, 0,705 mmol), bromoacetato de etilo (120 µl, 1,078 mmol) y trietilamina (250 µl, 1,794 mmol) en THF (10 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Después de refrigerar, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con agua (2 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Combi-Flash® (40 g, 20-60 % de EtOAc en hexanos durante 20 min, 35 ml/min, 20 ml/fracción) obtuvo el {5-[5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1*H*-tetrazol-1-il}acetato de etilo menos polar en forma de una espuma de color blanco y el compuesto del título más polar en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆): δ 7,16 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 5,80 (s, 2 H), 4,30 (c, 2 H), 3,96 (d, 2 H), 3,73-3,64 (m, 2 H), 2,84 (m, 2 H), 2,03-1,90 (m, 6 H), 1,26 (t, 3 H).

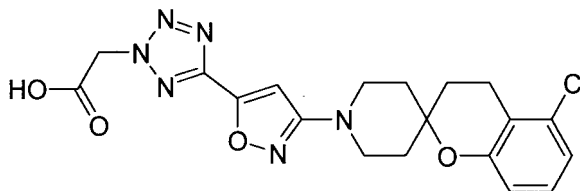
45

Etapas 4: ácido {5-[5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético. Una mezcla de {5-[5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acetato de etilo (200 mg, 0,420 mmol) y NaOH 1 M (1 ml, 1,0 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (1 ml) se

50

agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1 M. Apareció un precipitado de color blanco y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo resultante se agitó con Et_2O y una pequeña cantidad de EtOAc, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. RMN ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,16 (t, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 5,79 (s, 2 H), 3,96 (d, 2 H), 3,73-3,65 (m, 2 H), 2,84 (t, 2 H), 2,04-1,90 (m, 6 H). MS: m/z 448 (MH^+).

Ejemplo 2



Ácido (5-[3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il)acético

Etapas 1: 3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo. A una mezcla agitada vigorosamente de dibromuro hidroxycarbonimídico (15,5 g, 76,4 mmol) y acrilato de etilo (15,3 g, 153 mmol) en DMF (200 ml) se añadió una solución de KHCO_3 acuoso al 15 % en peso (102 ml, 153 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con metil *tert*-butil éter. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título.

Etapas 2: 3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida. Una mezcla de 3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo (6,2 g, 28 mmol) y una solución 2 M de amoníaco en MeOH (56 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 a 2 horas. Los materiales volátiles se retiraron al vacío para obtener el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color blanco.

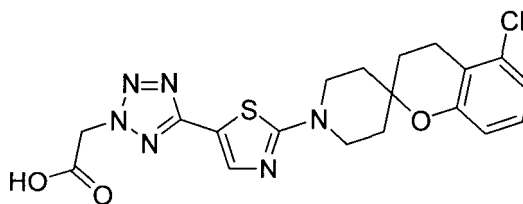
Etapas 3: 3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida. Una mezcla de 3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida (500 mg, 2,59 mmol), sal de clorhidrato de 5-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina] (800 mg, 2,92 mmol) y DIPEA (1,357 ml, 7,77 mmol) en etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 6 h. Después de un periodo de refrigeración, los materiales volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó sucesivamente con HCl 0,5 M, agua (2 x), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo claro.

Etapas 4: 3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-carboxamida. A una suspensión en agitación de 3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida (420 mg, 1,2 mmol) y acetato sódico (295 mg, 3,6 mmol) en clorobenceno (5 ml) se añadió yodo (350 mg, 1,4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo temperatura durante 3 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, agua y EtOAc. La mezcla se agitó durante 5 min y se filtró a través de CeliteTM para retirar el material insoluble. La fase orgánica se separó a continuación, se lavó con solución salina saturada, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo resultante se trituró con Et_2O , se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo claro. MS: m/z 348 (MH^+).

Etapas 5: 3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-carbonitrilo. A una suspensión de 3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-carboxamida (280 mg, 0,805 mmol) y TEA (0,337 ml, 2,415 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) a temperatura ambiente se añadió TFAA (0,171 ml, 1,208 mmol). La mezcla se volvió homogénea casi inmediatamente. Después de agitación adicional durante 30 min, la mezcla se inactivó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 . El extracto de CH_2Cl_2 se lavó con solución salina saturada, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Combi-Flash[®] (12 g, 20-50 % de EtOAc en hexanos durante 20 min, 25 ml/min, 20 ml/fracción) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, que solidificó después de un periodo de reposo. RMN ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,32 (d, 1 H), 7,15 (td, 1 H), 6,99 (dd, 1 H), 6,86 (dd, 1 H), 3,65 (dd, 2 H), 3,44-3,34 (m, 2 H), 2,83 - 2,79 (m, 2H), 2,01-1,79 (m, 6 H). MS: m/z 330 (MH^+).

Etapas 6: ácido {5-[3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a como se ha descrito para Ejemplo 1, Etapas 2 a 4 partiendo de 3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-carbonitrilo. RMN ^1H (500 MHz, acetona- d_6): δ 7,15 (t, 1 H), 7,01-6,96 (m, 2 H), 6,88 (d, 1 H), 5,80 (s, 2 H), 3,71 (m, 2 H), 3,42-3,35 (m, 2 H), 2,83 (m, 2 H), 1,97-1,81 (m, 6 H). MS: m/z 431 (MH^+).

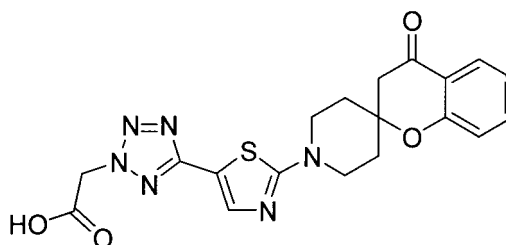
Ejemplo 3



Ácido {5-[2-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético

- 5 Etapa 1: {5-[2-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. A una solución de [5-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo (80 mg, 0,23 mmol) y cloruro de 5-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio] (82 mg, 0,30 mmol) en NMP (1,25 ml) se añadió DBU (91 μ l, 0,60 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se sumergió en un baño de aceite calentado previamente a 130 °C, y se agitó a esta temperatura durante 20 min. La reacción se diluyó a continuación con EtOAc, se vertió en
- 10 HCl 0,5 N, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua (3 x) y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (10 g; gradiente de 0 a 60 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: m/z = 503,1, 505,1 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,85 (s, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 7,01 (dd, 1 H), 6,91 (dd, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 3,96 (dt, 2 H), 3,61-3,53 (m, 2 H), 2,87-2,82 (m, 2 H),
- 15 2,02-1,83 (m, 6 H), 1,51 (s, 9 H).
- Etapa 2: ácido {5-[2-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. Se añadieron agua (0,4 ml) y ácido fórmico (1,6 ml, 42 mmol) a {5-[2-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo (65 mg, 0,13 mmol) y la solución resultante se sumergió en un baño de aceite calentado previamente a 100 °C durante 1 h. La reacción se
- 20 vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua (3 x) y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se disolvió en EtOAc y se filtró a través de una capa de Celite™. El disolvente se retiró al vacío y el material resultante se trituró con Et₂O/heptano, se filtró y se secó para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: m/z = 449,0, 447,0 (MH⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 13,77 (s a, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 5,69
- 25 (s, 2 H), 3,86-3,78 (m, 2 H), 3,53-3,43 (m, 2 H), 2,74 (t, 2 H), 1,92 (t, 2 H), 1,87-1,74 (m, 4 H).

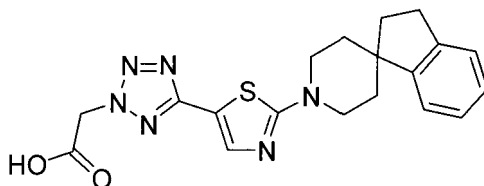
Ejemplo 4



- 30 Ácido {5-[2-(4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético

- Etapa 1: {5-[2-(4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. A una solución de [5-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo (80 mg, 0,23 mmol) y espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (68 mg, 0,31 mmol) en NMP (1,25 ml) se añadió DBU (49 μ l, 0,33 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se sumergió en un baño de aceite calentado previamente a 130 °C, y se agitó a esta temperatura durante 20 min. La reacción se diluyó con EtOAc, se vertió en HCl 0,5 N, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua (3 x) y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (12 g; gradiente de 0 a 60 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color rosa. LC-MS: m/z = 483,1 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,85-7,82 (m, 2 H), 7,63 (ddd, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 7,13-7,08 (m, 1 H), 5,58 (s, 2 H), 4,01-3,95 (m, 2 H), 3,61 (td, 2 H), 2,91 (s, 2 H), 2,25-2,19 (m, 2 H), 2,03-1,92 (m, 2 H), 1,51 (s, 9 H).
- 40 Etapa 2: ácido {5-[2-(4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. Se añadieron agua (0,4 ml) y ácido fórmico (1,6 ml, 41,7 mmol) a {5-[2-(4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo (54 mg, 0,112 mmol) y la solución resultante se sumergió en un baño de aceite calentado previamente a 100 °C durante 1 h. La reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua (3 x) y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El disolvente se retiró al vacío y el material resultante se trituró con Et₂O/heptano, se filtró y se secó para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color rosa. LC-MS: m/z = 427,1 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,78 (s a, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,64-7,59 (m, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 5,69 (s, 2 H), 3,91-3,81 (m, 2 H), 3,54-3,43 (m, 2 H), 2,93 (s, 2 H), 2,06 (d, 2 H), 1,94-1,84 (m, 2 H).
- 50

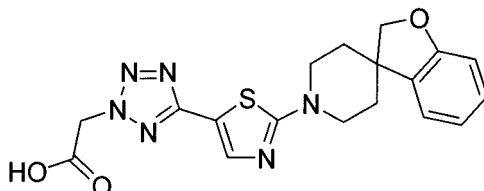
Ejemplo 5

5 Ácido {5-[2-(2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético

Etapa 1: {5-[2-(2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. A una solución de [5-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo (80 mg, 0,231 mmol) y cloruro de 2,3-dihidroespiro[indeno-1,4'-piperidinio] (69,8 mg, 0,312 mmol) en NMP (1,25 ml) se añadió DBU (87 µl, 0,577 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se sumergió en un baño de aceite calentado previamente a 130 °C, y se agitó a esta temperatura durante 20 min. La reacción se diluyó con EtOAc, se vertió en HCl 0,5 N, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua (3 x) y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (12 g) (gradiente de 0 a 60 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: m/z = 453,2 (MH⁺).

Etapa 2: ácido {5-[2-(2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. Se añadieron agua (0,4 ml) y ácido fórmico (1,6 ml, 41,7 mmol) a {5-[2-(2,3-dihidro-1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo (43 mg, 0,095 mmol) y la solución se sumergió en un baño de aceite calentado previamente a 100 °C durante 1 h. La reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua (3 x) y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Los disolventes se retiraron al vacío y el material se trituró con Et₂O/heptano, se filtró y se secó para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,78 (s a, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,27-7,22 (m, 2 H), 7,21-7,15 (m, 2 H), 5,69 (s, 2 H), 4,01 (d, 2 H), 3,42-3,35 (m, 2 H), 2,92 (t, 2 H), 2,13 (t, 2 H), 1,94 (td, 2 H), 1,62 (d, 2 H). LC-MS: m/z = 397,1 (MH⁺).

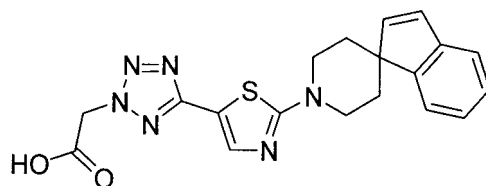
Ejemplo 6

30 Ácido {5-[2-(1'H-espiro[1-benzofuran-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético

Etapa 1: 5-[2-(1'H-espiro[1-benzofuran-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. A una solución de [5-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo (80 mg, 0,231 mmol) y espiro[1-benzofuran-3,4'-piperidina] (74,3 mg, 0,393 mmol) en NMP (1,25 ml) se añadió DBU (70 µl, 0,464 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se sumergió en un baño de aceite calentado previamente a 130 °C, y se agitó a esta temperatura durante 20 min. La reacción se diluyó con EtOAc, se vertió en HCl 0,5 N, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua (3 x) y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (12 g) (gradiente 0 a 60 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: m/z = 455,1 (MH⁺).

Etapa 2: ácido {5-[2-(1'H-espiro[1-benzofuran-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. Se añadieron agua (0,4 ml) y ácido fórmico (1,6 ml, 41,7 mmol) a {5-[2-(1'H-espiro[1-benzofuran-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo (57 mg, 0,125 mmol) y la solución se sumergió en un baño de aceite calentado previamente a 100 °C durante 1 h. La reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua (3 x) y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Los disolventes se retiraron al vacío y el material se trituró con Et₂O/heptano, se filtró y se secó para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: m/z = 399,1 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,79 (s a, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 6,87 (t, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 4,00 (d, 2 H), 3,39-3,28 (m, 2 H), 2,01 (td, 2 H), 1,81 (d, 2 H).

Ejemplo 7

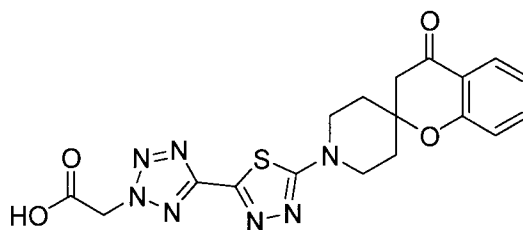


Ácido {5-[2-(1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético

- 5 Etapa 1: {5-[2-(1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. A una solución de [5-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo (80 mg, 0,231 mmol) y cloruro de espiro[indeno-1,4'-piperidin] (87 mg, 0,393 mmol) en NMP (1,25 ml) se añadió DBU (87 μ l, 0,577 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se sumergió en un baño de aceite calentado previamente a 130 °C, y se agitó a esta temperatura durante 20 min. La reacción se diluyó con EtOAc, se vertió en HCl 0,5 N, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua (3 x) y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (12 g) (gradiente de 0 a 60 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: m/z = 451,1 (MH⁺).

- 15 Etapa 2: ácido {5-[2-(1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. Se añadieron agua (0,4 ml) y ácido fórmico (1,6 ml, 41,7 mmol) a {5-[2-(1'H-espiro[indeno-1,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo (61 mg, 0,135 mmol) y la solución se sumergió en un baño de aceite calentado previamente a 100 °C durante 1 h. La reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua (3 x) y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Los disolventes se retiraron al vacío y el material se trituró con Et₂O/heptano, se filtró y se secó para proporcionar el producto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: m/z = 395,0 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,80 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,26 (t, 1 H), 7,23-7,17 (m, 2 H), 6,89 (d, 1 H), 5,71 (s, 2 H), 4,12 (d, 2 H), 3,57 (td, 2 H), 2,23 (td, 2 H), 1,35 (d, 2 H).

Ejemplo 8

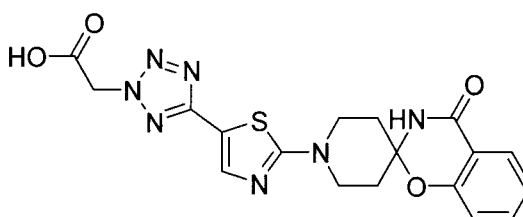


Ácido {5-[5-(4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acético

- 30 Etapa 1: {5-[5-(4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 5 (etapa 1) a partir de [5-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo y clorhidrato de espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3 H)-ona.

- 35 Etapa 2: ácido {5-[5-(4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. A una solución de {5-[5-(4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo (30 mg, 0,062 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se añadió TFA (200 μ l). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó conjuntamente varias veces con CH₂Cl₂, éter y hexanos hasta que el residuo se volvió sólido. El residuo se purificó por trituración en éter/hexanos (1:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,78-7,75 (m, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,16-7,12 (m, 1 H), 7,11-7,07 (m, 1 H), 5,83 (s, 2 H), 3,89-3,84 (m, 2 H), 3,65-3,57 (m, 2 H), 2,92 (s, 2 H), 2,11-2,03 (m, 2 H), 1,96-1,89 (m, 2 H). MS (+ESI): m/z 428 (MH⁺).

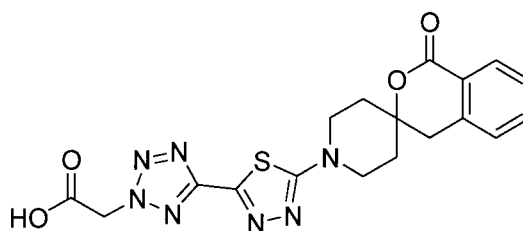
Ejemplo 9



Ácido {5-[2-(4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético

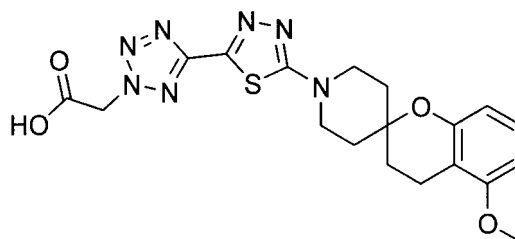
Etapa 1: {5-[2-(4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 5 (etapa 1) a partir de [5-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo y espiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona.

Etapa 2: {[5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)[1,3]tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-il]amino}acetato de 2-metoxietilo. El compuesto del título se preparó a partir de {5-[2-(4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo y LiOH en THF-H₂O a 0 °C. Se usó HOAc para acidificar en el procesamiento. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆): δ 7,88 (d, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,58 (t, 1 H), 7,19-7,13 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 4,03 (d, 2 H), 3,58 (t, 2 H), 2,34 (d, 2 H), 2,15-2,05 (m, 2 H). MS (+ESI): m/z 428 (MH⁺).

Ejemplo 10Ácido {5-[5-(1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acético

Etapa 1: {5-[5-(1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 5 (etapa 1) a partir de [5-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo y clorhidrato de espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1(4H)-ona.

Etapa 2: ácido {5-[5-(1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 8 (etapa 2) a partir de {5-[5-(1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo y TFA. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,97-7,94 (m, 1 H), 7,70-7,66 (m, 1 H), 7,49-7,45 (m, 1 H), 7,41-7,38 (m, 1 H), 5,83 (s, 2 H), 3,88-3,82 (m, 2 H), 3,62-3,57 (m, 2 H), 3,23 (s, 2 H), 2,03-1,89 (m, 4 H). MS (+ESI): m/z 428 (MH⁺).

Ejemplo 11Ácido {5-[5-(5-metoxi-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acético

Etapa 1: 5-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo. A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (2,354 g, 10,09 mmol) en metanol (21 ml), se añadió pirrolidina destilada recientemente (1,2 ml, 14,51 mmol) seguido de 1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)etanona (1,92 g, 11,55 mmol) y la mezcla se agitó a una temperatura externa de +73 °C durante 90 min, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con KHSO₄ acuoso al 5 %, NaOH 2 M en agua y agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo aceitoso se sometió a columna cromatográfica de gel de sílice eluyendo con 30 % a 90 % de EtOAc en hexano para obtener el producto del título en forma de una espuma de color blanco. MS: m/z = 382,2 (MH⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,49 (t, 1 H), 7,36 (m, 5H), 6,65 (t, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 3,8 (m, solapado con el singlete a 3,79 ppm); 3,79 (s, 3H); 3,22 (s a, 2H), 2,72 (s a, 2H); 1,85 (d, 2H); 1,63 (m, 2H).

Etapa 2: 4-hidroxi-5-metoxi-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo. Una solución de 5-metoxi-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (629,5 mg, 1,650 mmol) en THF (1,5 ml) y MeOH (3,00 ml) se agitó a 0 °C, se trató con borohidruro sódico sólido (190 mg, 5,02 mmol) añadido lentamente en porciones. Después de que se hubo completado la adición, la mezcla final se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 2 h, se inactivó a 0 °C por adición de acetona, y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color beige, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS: m/z = 406,2

(MNa+).

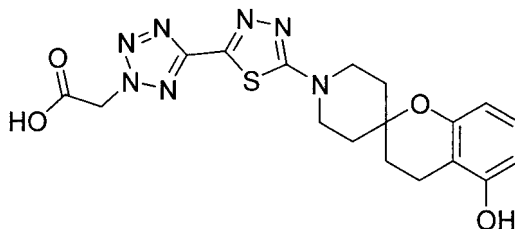
Etapa 3: 5-metoxi-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]. Una solución desgasificada de 4-hidroxi-5-metoxi-3,4-dihidro-1'-H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (576 mg, 1,502 mmol) en acetato de etilo (25 ml) se trató con Pd sólido al 10 % sobre carbono (223 mg, 14 % en moles), y a continuación se añadió MeOH (150 ml).

Después de agitar al vacío durante 3 min, se adaptó un globo lleno con H₂ y la suspensión final se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A continuación se añadió HCl 10 M (3 ml) y la agitación se continuó en atmósfera de H₂ durante una noche. La reacción se filtró a través de una capa de Celite™ y se concentró, a continuación se diluyó con diclorometano, se lavó con NaOH 2 M en solución salina saturada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. MS: m/z = 234,2 (MH⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,02 (t, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 6,37 (d, 1 H), 4,10 (s a, 1 H), 3,75 (s, 3H); 2,70 (m, 2H), 2,54 (m, solapado con la señal del disolvente); 2,65 (m, 2H), 1,72 (t, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,46 (m, 2H).

Etapa 4: {5-[5-(5-metoxi-3,4-dihidro-1'-H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de etilo. Una mezcla de 5-metoxi-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina] (201 mg, 1,0 mmol), [5-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de etilo (322 mg, 1,009 mmol) y K₂CO₃ (438 mg, 3,17 mmol) se suspendió en DME seco (7 ml), el día que la contenía se cerró herméticamente y la mezcla se agitó en atmósfera de N₂ a una temperatura externa de +80 °C durante 80 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaHCO₃ saturado, y a continuación con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo aceitoso de color pardo resultante se sometió a una columna cromatográfica de gel de sílice y se eluyó con 40 % a 80 % de EtOAc en hexano para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo. MS: m/z = 472,2 (MH⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,08 (t, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 6,48 (d, 1 H), 5,95 (s, 2 H), 4,24 (c, 2H), 3,84 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 3,57 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 6H), 1,25 (t, 3H).

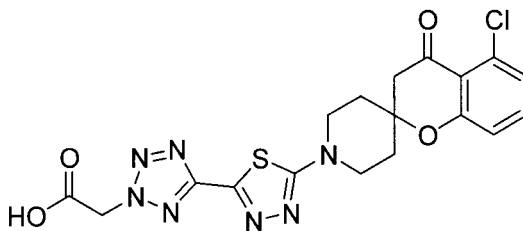
Etapa 5: ácido {5-[5-(5-metoxi-3,4-dihidro-1'-H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. Una solución de {5-[5-(5-metoxi-3,4-dihidro-1'-H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de etilo (220 mg, 0,467 mmol) en THF (8 ml) y etanol (3 ml), se trató con una solución de NaOH (303 mg, 7,58 mmol) en agua (4,0 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, y a continuación se diluyó con DCM, se lavó con KHSO₄ al 5 % en agua (pH final = 1,5), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se trituró con Et₂O, se filtró y se almacenó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS: m/z = 444,1 (MH⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 13,9 (s a, 1H); 7,05 (t, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 6,48 (d, 1 H), 5,80 (s, 2 H), 3,85 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,55 (m, 2H); 2,58 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 6H).

Ejemplo 12



Ácido {5-[5-(5-hidroxi-3,4-dihidro-1'-H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó a través de 5 etapas sintéticas de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 13, pero usando 1-(2,6-dihidroxifenil)etanona en lugar de 1-(2-hidroxi-6-metoxifenil)etanona en la etapa 1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS: m/z = 430,1 (MH⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 13,9 (s a, 1H); 9,40 (s, 1H); 6,90 (t, 1 H), 6,38 (d, 1 H), 6,30 (d, 1 H), 5,80 (s, 2 H), 3,85 (d, 2H); 3,56 (t, 2H); 2,55 (m, 2H, solapado parcialmente con la señal del disolvente), 1,85-1,75 (m, 6H).

Ejemplo 13



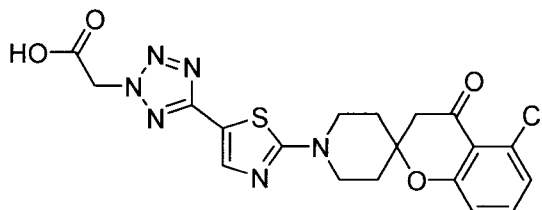
Ácido {5-[5-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'-H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acético

Etapa 1: {5-[5-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'-H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de etilo. A una solución del Compuesto intermedio 5 (100 mg, 0,313 mmol) y clorhidrato de 5-

cloroesp[ro]cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (99 mg, 0,345 mmol) en THF (1,6 ml) se añadió TEA (131 µl, 0,94 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 24 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por Combiflash™, eluyendo con un gradiente de 40-80 % de EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: ácido {5-[5-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-esp[ro]cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 9 Etapa 2 a partir de {5-[5-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-esp[ro]cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acetato de etilo y LiOH a 0 °C. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,53 (t, 1 H), 7,14 - 7,11 (m, 2 H), 5,81 (s, 2 H), 3,89 (d, 2 H), 5,61 (t, 2 H), 2,99 (s, 2 H), 2,19 (d, 2 H), 1,95 (d, 2 H). MS (+ESI): *m/z* 463 (MH⁺).

Ejemplo 14

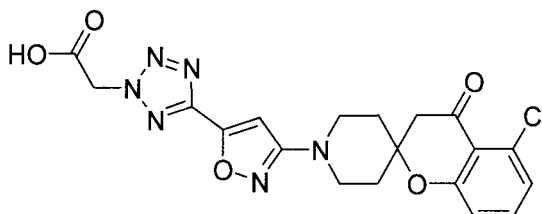


Ácido {5-[2-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-esp[ro]cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il} acético

Etapa 1: {5-[2-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-esp[ro]cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 5 Etapa 1 a partir del Compuesto intermedio 3 y clorhidrato de 5-cloroesp[ro]cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona.

Etapa 2: ácido {5-[2-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-esp[ro]cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 9 Etapa 2 a partir de {5-[2-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-esp[ro]cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo y LiOH a 0 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,90 (s, 1 H), 7,57 (t, 1 H), 7,18-7,11 (m, 2 H), 5,71 (s, 2 H), 3,85 (d, 2 H), 3,49 (t, 2 H), 2,95 (s, 2 H), 2,03 (d, 2 H), 1,89 (t, 2 H). MS (+ESI): *m/z* 462 (MH⁺).

Ejemplo 15



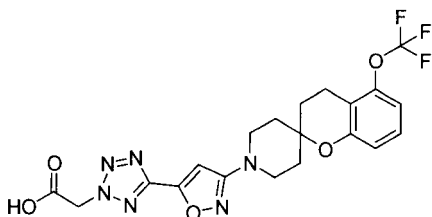
Ácido {5-[3-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-esp[ro]cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético

Etapa 1: {5-[3-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-esp[ro]cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. A una solución de [5-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2*H*-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo (200 mg, 0,602 mmol) y clorhidrato de 5-cloroesp[ro]cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (191 mg, 0,662 mmol) en *t*-BuOH seco (3,01 ml) se añadió bicarbonato sódico (152 mg, 1,81 mmol). La mezcla se calentó a 115 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por Combiflash™, eluyendo con un gradiente de 20-70 % de EtOAc/Hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 2: {5-[3-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-esp[ro]cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. A una solución de {5-[3-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-esp[ro]cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo (52 mg, 0,103 mmol) en THF (2,1 ml) se añadió en porciones (3 x) CAN (113 mg, 0,207 mmol) durante 45 minutos. 15 minutos después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por Combiflash™, eluyendo con un gradiente de 20-70 % de EtOAc/Hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Etapa 3: ácido {5-[3-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-esp[ro]cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 8 Etapa 2 a partir de {5-[3-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-esp[ro]cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo y TFA. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,52 (t, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,11 (d, 2 H), 5,83 (s, 2 H), 3,67 (d, 2 H), 3,29 (t, 2 H), 2,92 (s, 2 H), 1,97 (d, 2 H), 1,85 (t, 2 H). MS (+ESI): *m/z* 446 (MH⁺).

Ejemplo 16

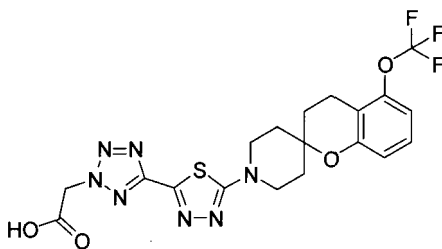
5 Ácido (5-{3-[5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]isoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acético

Etapa 1: (5-{3-[5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acetato de *terc*-butilo. A una suspensión de Na₂CO₃ seco (694 mg, 6,55 mmol) en *t*-BuOH anhidro se añadieron cloruro de 5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio] (848 mg, 2,62 mmol) (Compuesto intermedio 8) y [5-(3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo (725 mg, 2,183 mmol) (Compuesto intermedio 7). La mezcla se calentó directamente a 115 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con MTBE, se vertió en NH₄Cl ac. y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada. Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (50 g, gradiente de 0 a 70 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: m/z = 539,1 (MH⁺).

Etapa 2: (5-{3-[5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]isoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acetato de *terc*-butilo. A (5-{3-[5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acetato de *terc*-butilo (880 mg, 1,634 mmol) en THF (10 ml) se añadió en una porción CAN (1344 mg, 2,451 mmol) a -78 °C. La reacción se calentó lentamente a 0 °C durante 40 min. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada. Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre SiO₂ (50 g, gradiente de 0 a 50 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: m/z = 537,1 (MH⁺).

Etapa 3: ácido (5-{3-[5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]isoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acético. Se añadieron agua (0,8 ml) y ácido fórmico (3,2 ml, 83 mmol) a (5-{3-[5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]isoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acetato de *terc*-butilo (378 mg, 0,705 mmol) y la solución final se sumergió en un baño de aceite calentado previamente a 100 °C durante 30 min. La reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (5 x) y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se trituró con Et₂O/heptano, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: m/z = 481,1 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,92 (s, 1 H), 7,28-7,20 (m, 2 H), 6,93-6,88 (m, 2 H), 5,85 (s, 2 H), 3,69-3,59 (m, 2 H), 3,33-3,27 (m, 2 H), 2,74 (t, 2 H), 1,88 (t, 2 H), 1,86-1,70 (m, 4 H).

Ejemplo 17

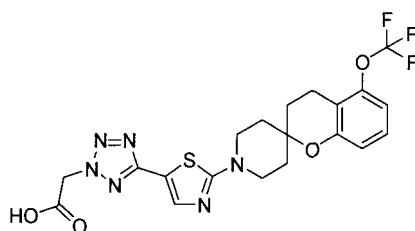
40 Ácido (5-[5-[5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il)acético

Etapa 1: (5-[5-[5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il)acetato de *terc*-butilo. Una solución de [5-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo (10,5 g, 30,2 mmol; Compuesto intermedio 6) y cloruro de 5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio] (10,77 g, 33,3 mmol; Compuesto intermedio 8) en THF (30 ml) se trató con base de Hunig (15,85 ml, 91 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h. A continuación, la reacción se diluyó con EtOAc, se vertió en HCl 0,5 N, y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2 x) y solución salina saturada, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (gradiente 0 a 30 % de MTBE/tolueno) seguido de recristalizaciones múltiples a partir de tolueno para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de

color blanco. LC-MS: $m/z = 554,1$ (MH^+). RMN 1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 7,28 (t, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,04-3,95 (m, 2 H), 3,77-3,67 (m, 2 H), 2,89-2,84 (m, 2 H), 2,05-1,91 (m, 6 H), 1,52 (s, 9 H).

Etapa 2: ácido (5-{5-[5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2*H*-tetrazol-2-il)acético. Se añadieron agua (13 ml) y ácido fórmico (52 ml, 1356 mmol) a (5-{5-[5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2*H*-tetrazol-2-il)acetato de *terc*-butilo (12,0 g, 21,68 mmol) y la suspensión final se calentó a 100 °C durante 30 min. La reacción se vertió en agua (400 ml), se extrajo con EtOAc (300 ml), se lavó con agua (4 x 400 ml) y solución salina saturada (400 ml). Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con EtOAc (300 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. Después de la evaporación de los disolventes y evaporación conjunta con Et_2O /heptano, el residuo se trituró con 5 % de Et_2O en pentano (400 ml) durante una noche, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: $m/z = 498,0$ (MH^+). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,90 (s, 1 H), 7,26 (t, 1 H), 6,96-6,88 (m, 2 H), 5,84 (s, 2 H), 3,92-3,82 (m, 2 H), 3,66-3,55 (m, 2 H), 2,75 (t, 2 H), 1,95-1,81 (m, 6 H).

Ejemplo 18

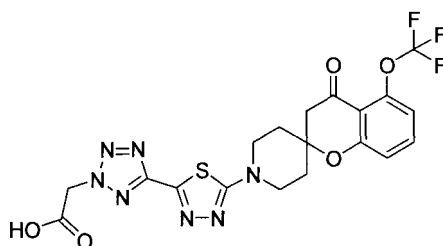


Ácido (5-{2-[5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2*H*-tetrazol-2-il)acético

Etapa 1: (5-{2-[5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2*H*-tetrazol-2-il)acetato de *terc*-butilo. Una solución de [5-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)-2*H*-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo (7,5 g, 21,7 mmol; Compuesto intermedio 3) y cloruro de 5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio] (7,71 g, 23,8 mmol; Compuesto intermedio 8) en THF (20 ml) se trató con base de Hunig (11,4 ml, 65,0 mmol). La reacción se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura a reflujo durante una noche, a continuación la reacción se diluyó con EtOAc, y se vertió en HCl 0,5 N. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, se lavó con HCl 0,5 N (2 x) y solución salina saturada, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente de 0 a 30 % de EtOAc/tolueno) seguido de recristalizaciones sucesivas múltiples a partir de tolueno/heptano (1:1) con refrigeración a 0 °C para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: $m/z = 553,1$ (MH^+). RMN 1H (400 MHz, acetona- d_6): δ 7,86 (s, 1 H), 7,27 (t, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 6,91 (d, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 4,01-3,91 (m, 2 H), 3,65-3,53 (m, 2 H), 2,89-2,82 (m, 2 H), 2,02-1,84 (m, 6 H), 1,51 (s, 9 H).

Etapa 2: ácido (5-{2-[5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2*H*-tetrazol-2-il)acético. Se añadieron agua (7,6 ml) y ácido fórmico (30 ml, 782 mmol) a (5-{2-[5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2*H*-tetrazol-2-il)acetato de *terc*-butilo (7,80 g, 14,1 mmol) y la solución final se calentó a 100 °C durante 2 h. La reacción se vertió en agua (400 ml), se extrajo con EtOAc (300 ml), y se lavó con agua (4 x 400 ml) y solución salina saturada (400 ml). Las fases acuosas se extrajeron de nuevo con EtOAc (300 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo resultante se evaporó conjuntamente con tolueno (100 ml) y se secó al vacío para obtener el compuesto del título. LC-MS: $m/z = 497$ (MH^+). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,77 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,24 (t, 1 H), 6,93-6,87 (m, 2 H), 5,67 (s, 2 H), 3,88-3,80 (m, 2 H), 3,54-3,44 (m, 2 H), 2,74 (t, 2 H), 1,92-1,76 (m, 6 H).

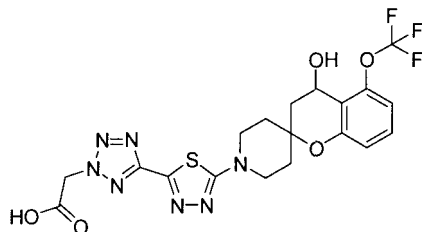
Ejemplo 19



Ácido (5-{5-[4-oxo-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2*H*-tetrazol-2-il)acético. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color blanco, a través de dos

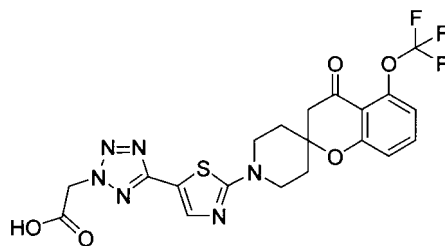
etapas sintéticas de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 17, pero usando cloruro de 4-oxo-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio] (Compuesto intermedio 9) en la etapa 1. LC-MS: m/z = 512 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,70 (t, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,04-3,97 (m, 2 H), 3,79-3,68 (m, 2 H), 2,97 (s, 2 H), 2,25 (d, 2 H), 2,14-2,04 (m, 2 H).

Ejemplo 20



Ácido (5-{5-[4-hidroxi-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2H-tetrazol-2-il)acético. Una suspensión de ácido (5-{5-[4-oxo-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2H-tetrazol-2-il)acético (146 mg, 0,285 mmol; Ejemplo 19) en THF (3 ml) y MeOH (3 ml) se trató con NaBH₄ (86 mg, 2,284 mmol) a -78 °C. La suspensión se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 min. La suspensión se enfrió a continuación a -78 °C y se añadió acetona para inactivar el exceso de hidruro antes de calentarse a 0 °C. La mezcla de reacción se vertió en AcOH acuoso al 10 % y el medio acuoso se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua (2 x), y solución salina saturada, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se trituró con Et₂O/heptano, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. LC-MS: m/z = 514 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,36 (t, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 6,97-6,93 (m, 1 H), 5,53 (s, 2 H), 5,12 (dd, 1 H), 4,03-3,97 (m, 1 H), 3,91-3,79 (m, 2 H), 3,64-3,57 (m, 1 H), 2,54-2,48 (m, 1 H), 2,30 (dd, 1 H), 2,12-2,06 (m, 4 H).

Ejemplo 21

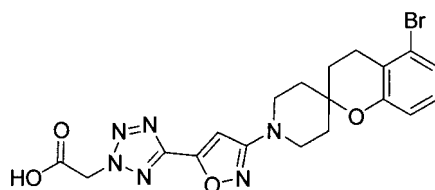


Ácido (5-{2-[4-oxo-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acético

Etapa 1: (5-{2-[4-oxo-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acetato de *terc*-butilo. A una solución de [5-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo (308 mg, 0,888 mmol) (Compuesto intermedio 2) y cloruro de 4-oxo-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio] (250 mg, 0,740 mmol; Compuesto intermedio 9) en NMP (1 ml) se añadió DBU (0,223 ml, 1,48 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se sumergió en un baño de aceite calentado previamente a 130 °C, y se agitó a esta temperatura durante 20-30 min. La reacción se diluyó con EtOAc, se vertió en HCl 0,5 N, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua (3 x) y solución salina saturada, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Después de la evaporación de los disolventes, el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (24 g, gradiente de 0 a 70 % de EtOAc/hexanos) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color amarillo. LC-MS: m/z = 567,1 (MH⁺).

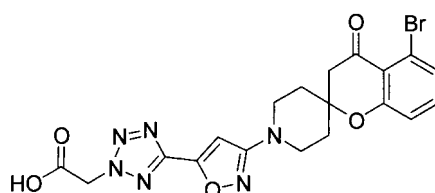
Etapa 2: ácido (5-{2-[4-oxo-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acético. Se añadieron agua (0,4 ml) y ácido fórmico (1,6 ml, 41,7 mmol) a (5-{2-[4-oxo-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acetato de *terc*-butilo (328 mg, 0,579 mmol) y la solución final se sumergió en un baño de aceite calentado previamente a 100 °C durante 45 min. La reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua (3 x) y solución salina saturada, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Después de la evaporación de los disolventes, el material resultante se trituró con Et₂O/heptano, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS: m/z = 511 (MH⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 13,74 (s a, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,68 (t, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 5,68 (s, 2 H), 3,89-3,83 (m, 2 H), 3,52-3,45 (m, 2 H), 2,95 (s, 2 H), 2,05 (d, 2 H), 1,94-1,89 (m, 2 H).

Ejemplo 22



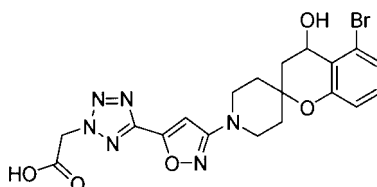
Ácido {5-[3-(5-bromo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acético. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color blanco, a través de tres etapas sintéticas de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 16, pero usando cloruro de 5-bromo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio] (Compuesto intermedio 10) en la etapa 1. LC-MS: m/z = 475,0, 477,0 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,91 (s a, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,08 (t, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 5,85 (s, 2 H), 3,67-3,58 (m, 2 H), 3,33-3,24 (m, 2 H), 2,71 (t, 2 H), 1,91 (t, 2 H), 1,80-1,74 (m, 4 H).

Ejemplo 23



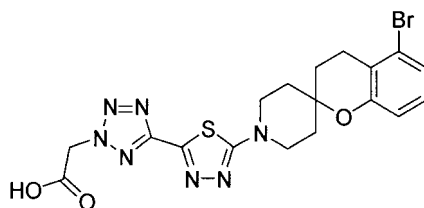
Ácido {5-[3-(5-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acético. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color amarillo, a través de tres etapas sintéticas de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 16, pero usando 5-bromoespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3*H*)-ona (Compuesto intermedio 11) en la etapa 1. LC-MS: m/z = 489,0, 491,0 (MH⁺). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆): δ 7,41 (t, 1 H), 7,30 (dd, 1 H), 7,16 (dd, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 5,68 (s, 2 H), 3,75-3,67 (m, 2 H), 3,43-3,34 (m, 2 H), 2,91 (s, 2 H), 2,13-2,04 (m, 2 H), 1,98-1,88 (m, 2 H).

Ejemplo 24

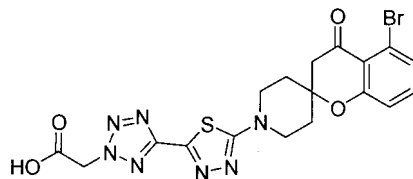


Ácido {5-[3-(5-bromo-4-hidroxi-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acético. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color blanquecino, de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 20, pero usando ácido {5-[3-(5-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acético (Ejemplo 23). LC-MS: m/z = 491,0, 493,0 (MH⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,90 (s a, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,19-7,11 (m, 2 H), 6,90 (d, 1 H), 5,83 (s, 2 H), 5,33 (d, 1 H), 4,78 (s a, 1 H), 3,66-3,60 (m, 1 H), 3,56-3,50 (m, 1 H), 3,49-3,41 (m, 1 H), 3,24-3,15 (m, 1 H), 2,25-2,15 (m, 2 H), 1,95 (dd, 1 H), 1,92-1,82 (m, 2 H), 1,77 (d, 1 H).

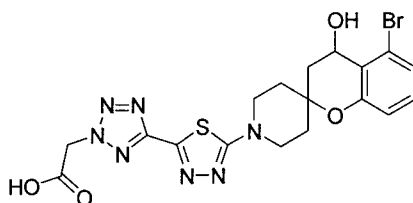
Ejemplo 25



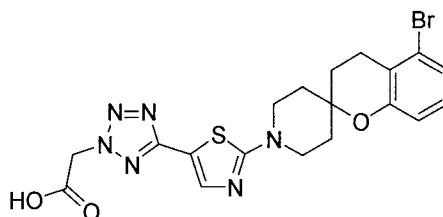
Ácido {5-[5-(5-bromo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acético. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color blanco, a través de dos etapas sintéticas de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 17, pero usando cloruro de 5-bromo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio] (Compuesto intermedio 10) en la etapa 1. LC-MS: m/z = 492,0, 494,0 (MH⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,88 (s a, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 5,83 (s, 2 H), 3,88-3,81 (m, 2 H), 3,63-3,55 (m, 2 H), 2,71 (t, 2 H), 1,92 (t, 2 H), 1,87-1,80 (m, 4 H).

Ejemplo 26

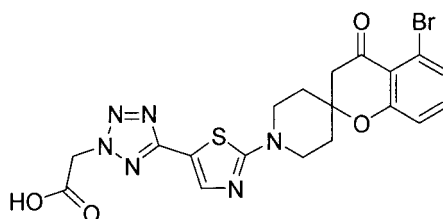
- 5 Ácido {5-[5-(5-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acético. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color blanco, a través de dos etapas sintéticas de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 17, pero usando 5-bromoespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3*H*)-ona (Compuesto intermedio 11) en la etapa 1. LC-MS: m/z = 505,9, 507,9 (MH^+). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,88 (s a, 1 H), 7,45 (t, 1 H), 7,34 (dd, 1 H), 7,18 (dd, 1 H), 5,83 (s, 2 H), 3,90-3,83 (m, 2 H), 3,65-3,55 (m, 2 H), 2,97 (s, 2 H), 2,05 (d, 2 H), 1,98-1,89 (m, 2 H).

Ejemplo 27

- 15 Ácido {5-[5-(5-bromo-4-hidroxi-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acético. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color blanco, de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 20, pero usando ácido {5-[5-(5-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acético (Ejemplo 26). LC-MS: m/z = 507,9, 509,9 (MH^+). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,89 (s a, 1 H), 7,20 (dd, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 6,92 (dd, 1 H), 5,82 (s, 2 H), 5,38 (d, 1 H), 4,83-4,77 (m, 1 H), 3,91-3,87 (m, 1 H), 3,79-3,70 (m, 2 H), 3,54-3,46 (m, 1 H), 2,34 (d, 1 H), 2,20 (dd, 1 H), 2,02-1,85 (m, 4 H).

Ejemplo 28

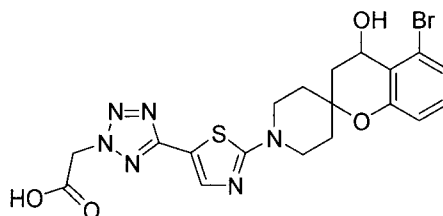
- 25 Ácido {5-[2-(5-bromo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acético. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color blanco, a través de dos etapas sintéticas de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 21, pero usando cloruro de 5-bromo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio] (Compuesto intermedio 10) en la etapa 1. LC-MS: m/z = 491, 493 (MH^+). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,78 (s a, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,08 (t, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 5,67 (s, 2 H), 3,86-3,79 (m, 2 H), 3,53-3,43 (m, 2 H), 2,71 (t, 2 H), 1,92 (t, 2 H), 1,86-1,74 (m, 4 H).

Ejemplo 29

- 35 Ácido {5-[2-(5-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acético. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color rosa, a través de 2 etapas sintéticas de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 21, pero usando 5-bromoespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3*H*)-ona

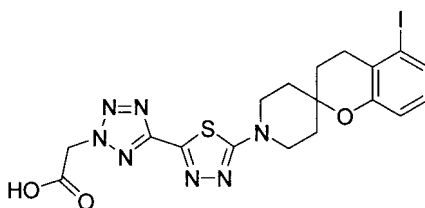
(Compuesto intermedio 11) en la etapa 1. LC-MS: m/z = 505, 507 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,78 (s a, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,45 (t, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,90-3,79 (m, 2 H), 3,56-3,44 (m, 2 H), 2,97 (s, 2 H), 2,04 (d, 2 H), 1,95-1,82 (m, 2 H).

5 Ejemplo 30



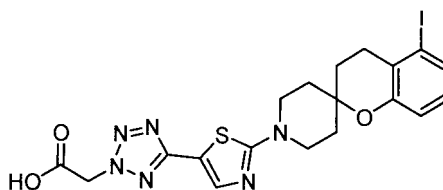
10 Ácido {5-[2-(5-bromo-4-hidroxi-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color blanquecino, de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 20, pero usando ácido {5-[2-(5-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il]acético (Ejemplo 29). LC-MS: m/z = 507,9, 509,9 (MH⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 13,77 (s a, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,19 (dd, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 6,92 (dd, 1 H), 5,68 (s, 2 H), 5,36 (d, 1 H), 4,81-4,77 (m, 1 H), 3,87-3,82 (m, 1 H), 3,76-3,71 (m, 1 H), 3,68-3,59 (m, 1 H), 3,41-3,35 (m, 1 H), 2,33-2,30 (m, 1 H), 2,19 (dd, 1 H), 2,00-1,80 (m, 4 H).

Ejemplo 31



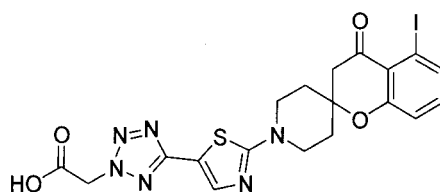
20 Ácido {5-[5-(5-yodo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color blanco, a través de dos etapas sintéticas de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 17, pero usando cloruro de 5-yodo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio] (Compuesto intermedio 14) en la etapa 1. LC-MS: m/z = 539,9 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,86 (s a, 1 H), 7,44-7,38 (m, 1 H), 6,91-6,86 (m, 2 H), 5,81 (s, 2 H), 3,88-3,78 (m, 2 H), 3,62-3,51 (m, 2 H), 2,60 (t, 2 H), 1,89 (t, 2 H), 1,85-1,74 (m, 4 H).

Ejemplo 32



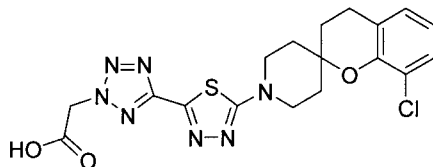
30 Ácido {5-[2-(5-yodo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color blanco, a través de 2 etapas sintéticas de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 21, pero usando cloruro de 5-yodo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio] (Compuesto intermedio 14) en la etapa 1. LC-MS: m/z = 538,9 (MH⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 13,75 (s a, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,45-7,40 (m, 1 H), 6,92-6,90 (m, 2 H), 5,69 (s, 2 H), 3,85-3,78 (m, 2 H), 3,53-3,43 (m, 2 H), 2,62 (t, 2 H), 1,91 (t, 2 H), 1,86-1,72 (m, 4 H).

Ejemplo 33



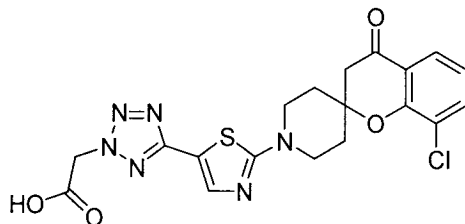
Ácido {5-[2-(5-yodo-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color blanco, a través de 2 etapas sintéticas de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 21, pero usando cloruro de 5-yodo-4-oxo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio] (Compuesto intermedio 15) en la etapa 1. LC-MS: *m/z* = 552,9 (MH⁺). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,77 (s a, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,67 (dd, 1 H), 7,23 (t, 1 H), 7,18 (dd, 1 H), 5,69 (s, 2 H), 3,88-3,79 (m, 2 H), 3,52-3,43 (m, 2 H), 2,97 (s, 2 H), 2,04-1,97 (m, 2 H), 1,93-1,83 (m, 2 H).

Ejemplo 34



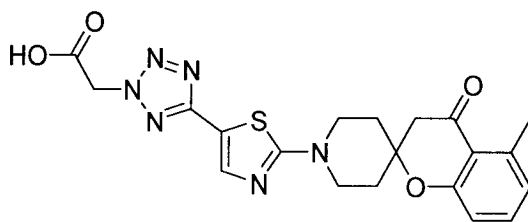
Ácido {5-[5-(8-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color blanco, a través de 2 etapas sintéticas de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 17, pero usando cloruro de 8-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio] (Compuesto intermedio 12) y [5-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2*H*-tetrazol-2-il]acetato de etilo (Compuesto intermedio 5) en la etapa 1; seguido de hidrólisis básica con NaOH 1 N en la etapa 2. LC-MS: *m/z* = 448,0, 450,0 (MH⁺). RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆): δ 7,25 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,88 (t, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 4,04-3,99 (m, 2 H), 3,77-3,69 (m, 2 H), 2,92 (t, 2 H), 2,01-1,92 (m, 6 H).

Ejemplo 35



Ácido {5-[2-(8-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color rosa, a través de 2 etapas sintéticas de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 21, pero usando cloruro de 8-cloro-4-oxo-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidinio] (Compuesto intermedio 13) en la etapa 1. LC-MS: *m/z* = 461, 463 (MH⁺). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13,78 (s a, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,81 (dd, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,14-7,09 (m, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 3,93 (d, 2 H), 3,52-3,38 (m, 2 H), 3,01 (s, 2 H), 2,10 (d, 2 H), 1,98-1,87 (m, 2 H).

Ejemplo 36



Ácido {5-[2-(5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético

Etapla 1: 5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. A una mezcla desgasificada de THF (1,0 ml) y agua (104 µl) se añadió 5-bromo-4-oxo-3,4-dihidro-1'-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (50,0 mg, 0,13 mmol; Compuesto intermedio 10, Etapa 4), metiltrifluoroborato potásico (14 mg, 0,12 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9,38 mg, 0,011 mmol) y carbonato de cesio (112 mg, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 h en un tubo cerrado herméticamente. Los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con agua (10 ml)/HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml) usando un cartucho de separación. El residuo se purificó por cromatografía Combiflash™ (SiO₂ 12 g, elución con 0-60 % de EtOAc/hexanos durante 40 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite.

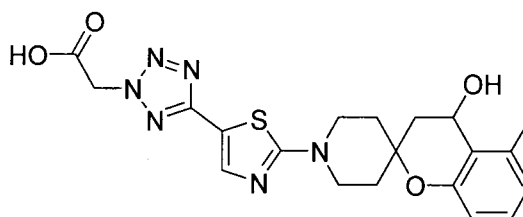
Etapla 2: 5-metilespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona. Se diluyó 5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (25 mg, 0,08 mmol) en HCl 4 N en dioxano (3 ml) y se colocó en un

matraz de fondo redondo equipado con un condensador. La mezcla se calentó periódicamente (cada 10 min) a reflujo usando una pistola calentadora durante un total de 30 min. A continuación los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

Etapa 3: {5-[2-(5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 5 (etapa 1) a partir de 5-metilespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3*H*)-ona y el Compuesto intermedio 3.

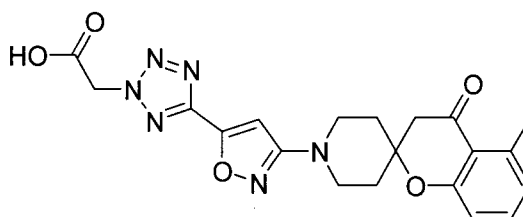
Etapa 4: ácido {5-[2-(5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 9 (etapa 2) a partir de {5-[2-(5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo y LiOH. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,87 (s, 1 H), 7,43 (t, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 5,70-5,66 (m, 2 H), 3,84 (d, 3 H), 3,48 (t, 2 H), 2,87 (s, 2 H), 2,56 (s, 4 H), 2,03 (d, 2 H), 1,88-1,85 (m, 2 H). MS (+ESI): *m/z* 441,2 (MH⁺).

Ejemplo 37



Ácido {5-[2-(4-hidroxi-5-metil-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Compuesto intermedio 1 (etapa 3) a partir de ácido {5-[2-(5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético y NaBH₄. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,84 (s, 2 H), 7,07 (t, 2 H), 6,74 (d, 2 H), 6,69 (d, 2 H), 5,33 (s, 2 H), 5,13 (d, 2 H), 4,79-4,76 (m, 2 H), 3,81 (d, 2 H), 3,73 (d, 2 H), 3,61-3,57 (m, 2 H), 3,45-3,31 (m, 166 H), 2,36 (s, 6 H), 2,25 (d, 2 H), 2,12 (d, 2 H), 1,97 (d, 3 H), 1,88-1,80 (m, 6 H). MS (+ESI): *m/z* 443,1 (MH⁺).

Ejemplo 38



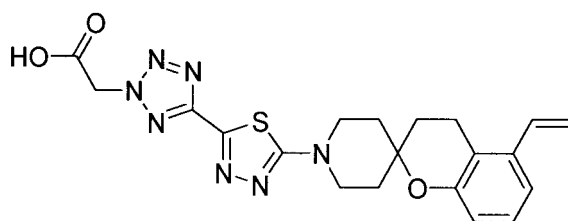
Ácido {5-[3-(5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético

Etapa 1: {5-[3-(5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 15 (etapa 1) a partir de 5-metilespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3*H*)-ona y el Compuesto intermedio 3.

Etapa 2: {5-[3-(5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 15 (etapa 2) a partir de {5-[3-(5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo y CAN.

Etapa 3: ácido {5-[3-(5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 9 (etapa 2) a partir de {5-[3-(5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo y LiOH. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,44-7,40 (m, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 5,79 (s, 2 H), 3,63 (d, 2 H), 3,29-3,26 (m, 2 H), 2,86-2,84 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 1,96 (d, 2 H), 1,85-1,78 (m, 2 H). MS (+ESI): *m/z* 425,1 (MH⁺).

Ejemplo 39

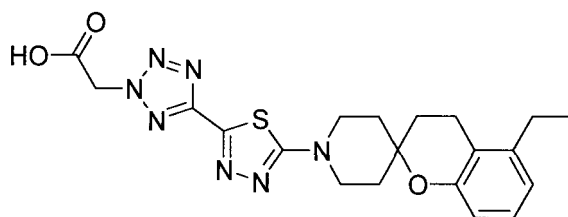


Ácido {5-[5-(5-vinil-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acético

5 Etapa 1: {5-[5-(5-vinil-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. A una solución de {5-[5-(5-yodo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo (50 mg, 0,08 mmol) (Ejemplo 31, etapa 1) en DMF desgasificado (420 µl) se añadió Pd(Ph₃P)₄ (9,70 mg, 8,40 µmol) y tributil(vinil)estaño (29,6 µl, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml)/agua (10 ml) y después se acidificó con HCl 1 N (10 ml). La fase orgánica se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), solución salina saturada (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía Combiflash™ (SiO₂, 12 g, elución con 0-40 % de EtOAc/hexanos durante 40 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

10 Etapa 2: ácido {5-[5-(5-vinil-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 9 (etapa 2) a partir de {5-[5-(5-vinil-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo y Li-OH. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,11-7,08 (m, 1 H), 6,93 (dd, 1 H), 6,80 (dd, 1 H), 5,79 (s, 2 H), 5,71 (d, 1 H), 5,34 (d, 1 H), 3,88-3,82 (m, 2 H), 3,63-3,57 (m, 2 H), 2,76 (t, 2 H), 1,91-1,81 (m, 6 H). MS (+ESI): m/z 440,1 (MH⁺).

Ejemplo 40

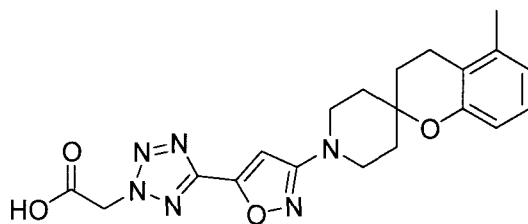


25 Ácido {5-[5-(5-etil-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acético

Etapa 1: {5-[5-(5-etil-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. A una solución de {5-[5-(5-vinil-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo (47 mg, 0,1 mmol; Ejemplo 39, Etapa 1) en MeOH desgasificado (474 µl) se añadió Pd/C (10,09 mg, 0,1 mmol). Se hizo burbujear H₂ en la solución durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se evaporó a presión reducida. El producto final se usó en bruto para la siguiente etapa.

30 Etapa 2: ácido {5-[5-(5-etil-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 8 (etapa 2) a partir de {5-[5-(5-etil-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo y TFA. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,06 (t, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 5,84 (s, 2 H), 3,86 (dt, 2 H), 3,65-3,57 (m, 2 H), 2,70 (t, 2 H), 2,59 (c, 2 H), 1,89-1,80 (m, 6 H), 1,17 (t, 3 H). MS (+ESI): m/z 442,2 (MH⁺).

Ejemplo 41

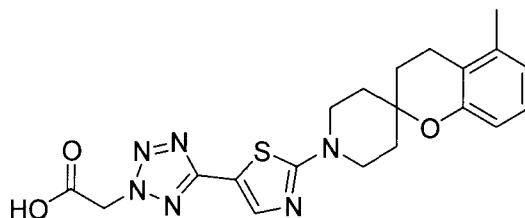


45 Ácido {5-[3-(5-metil-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 36 (etapa 1) a partir

de ácido {5-[3-(5-bromo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético (Ejemplo 22) y metiltrifluoroborato potásico. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,14 (s, 1 H), 6,98 (t, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 4,97 (s, 3 H), 3,63-3,58 (m, 3 H), 3,45-3,39 (m, 7 H), 2,62 (t, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 1,86 (t, 2 H), 1,78-1,68 (m, 10 H). MS (+ESI): *m/z* 411,2 (MH⁺).

5

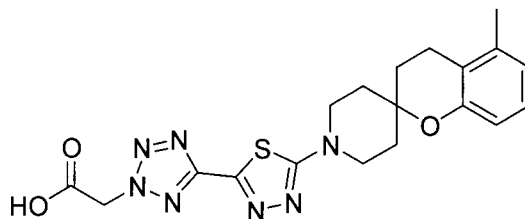
Ejemplo 42



10 Ácido {5-[2-(5-metil-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 36 (etapa 1) a partir de ácido {5-[2-(5-bromo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético (Ejemplo 28) y metiltrifluoroborato potásico. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,87-7,86 (m, 1 H), 6,99 (t, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,69-6,67 (m, 1 H), 5,68 (m, 2 H), 3,84-3,79 (m, 2 H), 3,51-3,46 (m, 2 H), 2,62 (t, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 1,89-1,75 (m, 6 H). MS (+ESI): *m/z* 427,2 (MH⁺).

15

Ejemplo 43

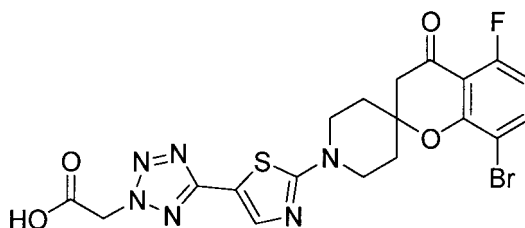


20

Ácido {5-[5-(5-metil-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 36 (etapa 1) a partir de ácido {5-[5-(5-bromo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético (Ejemplo 25) y metiltrifluoroborato potásico. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,00 (t, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 5,82 (s, 2 H), 3,86-3,83 (m, 2 H), 3,59 (t, 2 H), 2,65-2,61 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 1,90-1,80 (m, 6 H). MS (+ESI): *m/z* 428,2 (MH⁺).

25

Ejemplo 44



30

Ácido {5-[2-(8-bromo-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético

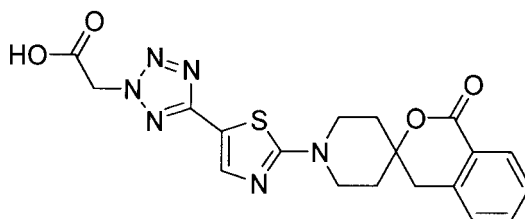
35 Etapa 1: clorhidrato de 8-bromo-5-fluoro-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Compuesto intermedio 1 (etapas 1 y 2) y seguido por el procedimiento detallado en el Ejemplo 36 (etapa 2), partiendo de 2-bromo-5-fluorofenol.

Etapa 2: ácido {5-[2-(8-bromo-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 14 (etapas 1 y 2) a partir del Compuesto intermedio 3 y clorhidrato de 8-bromo-5-fluoro-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,94 (dd, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 6,92 (dd, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 3,96-3,91 (m, 2 H), 3,48-3,41 (m, 2 H), 2,98 (s, 2 H), 2,13-2,08 (m, 2 H), 1,95-1,88 (m, 2 H). MS (+ESI): *m/z* 522,9, 523,9 (MH⁺).

40

Ejemplo 45

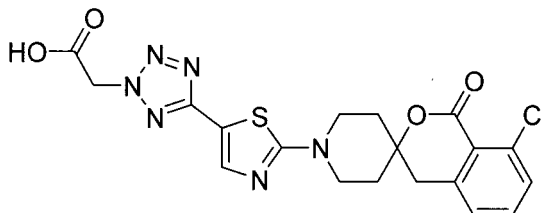
45



Ácido {5-[2-(1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético

- 5 Etapa 1: {5-[2-(1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 5 (etapa 1) a partir del Compuesto intermedio 3 y clorhidrato de espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1(4*H*)-ona.
- Etapa 2: ácido {5-[2-(1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 8 (etapa 2) a partir de {5-[2-(1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo, y TFA. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,97 (d, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,70-7,65 (m, 1 H), 7,50-7,45 (m, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 5,71 (s, 2 H), 3,86-3,80 (m, 2 H), 3,56-3,47 (m, 2 H), 3,23 (s, 2 H), 1,96-1,90 (m, 4 H). MS (+ESI): m/z 427,20 (MH⁺).

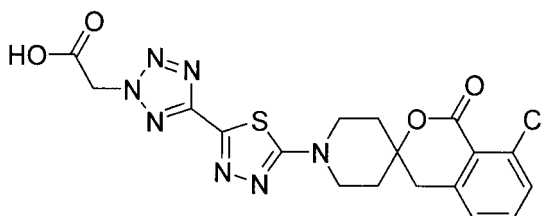
15 **Ejemplo 46**



20 Ácido {5-[2-(8-cloro-1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético

- Etapa 1: {5-[2-(8-cloro-1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 5 (etapa 1) a partir del Compuesto intermedio 3 y el Compuesto intermedio 16.
- 25 Etapa 2: ácido {5-[2-(8-cloro-1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 8 (etapa 2) a partir de {5-[2-(8-cloro-1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo y TFA. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,88 (s, 1 H), 7,64-7,60 (m, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 5,69 (s, 2 H), 3,80 (d, 2 H), 3,55-3,47 (m, 2 H), 3,26 (s, 2 H), 1,94-1,84 (m, 4 H). MS (+ESI): m/z 461,10 (MH⁺).

Ejemplo 47

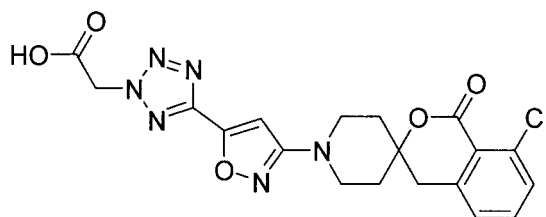


35 Ácido {5-[5-(8-cloro-1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acético

- Etapa 1: {5-[5-(8-cloro-1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 13 (etapa 1) a partir del Compuesto intermedio 6 y el Compuesto intermedio 16.
- 40 Etapa 2: ácido {5-[5-(8-cloro-1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 8 (etapa 2) a partir de {5-[5-(8-cloro-1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo y TFA. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,62 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,37 (d, 1

H), 5,82 (s, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,60 (s, 2 H), 3,27 (s, 2 H), 1,94-1,89 (m, 4 H). MS (+ESI): m/z 462,0 (MH⁺).

Ejemplo 48



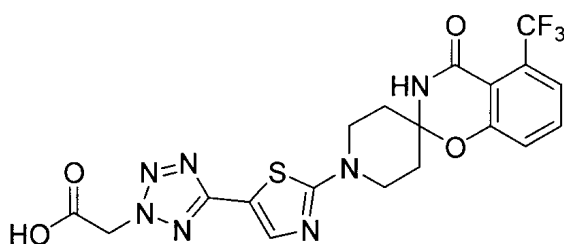
Ácido {5-[3-(8-cloro-1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)]isoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il}acético

Etapa 1: {5-[3-(8-cloro-1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 15 (etapa 1) a partir del Compuesto intermedio 7 y el Compuesto intermedio 16.

Etapa 2: {5-[3-(8-cloro-1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)]isoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 15 (etapa 2) a partir de {5-[3-(8-cloro-1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo y CAN.

Etapa 3: ácido {5-[3-(8-cloro-1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)]isoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 8 (etapa 2) a partir de {5-[3-(8-cloro-1-oxo-1,4-dihidro-1'H-espiro[isocromeno-3,4'-piperidin]-1'-il)]isoxazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo y TFA. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,64-7,59 (m, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 5,86 (s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,34 (d, 2 H), 3,26 (s, 2 H), 1,87-1,80 (m, 4 H). MS (+ESI): m/z 445,0 (MH⁺).

Ejemplo 49

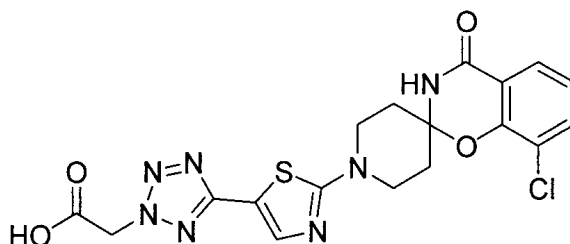


Ácido (5-{2-[4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1'H-espiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acético

Etapa 1: 2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida. A una solución de ácido 2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoico (1 g, 4,81 mmol) en THF (24,0 ml) se añadieron unas gotas de DMF y cloruro de oxalilo (1,05 ml, 12,01 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se diluyó con THF y se evaporó a presión reducida. Se repitió el mismo proceso varias veces. El residuo se disolvió en THF y se hizo burbujear amoníaco gaseoso en la solución durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con DCM/hexanos (1/10), se filtró, se lavó con hexanos y se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

Etapa 2: 2-hidroxi-6-(trifluorometil)benzamida. A una solución de 2-fluoro-6-(trifluorometil)benzamida (500 mg, 2,41 mmol) en diglimes (8,05 ml) se añadió trimetilsilanolato potásico (1,08 g, 8,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución al 10 % de LiCl en agua, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía Combiflash™ (SiO₂, 12 g, elución con 20-40 % de EtOAc/hexanos durante 40 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

Etapa 3: ácido (5-{2-[4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1'H-espiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acético. A una solución del Compuesto intermedio 17 (42 mg, 0,13 mmol) y 2-hidroxi-6-(trifluorometil)benzamida (28,2 mg, 0,14 mmol) en tolueno (624 µl) se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (9,50 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía Combiflash™ (SiO₂, 12 g, elución con 0-5 % de MeOH/DCM durante 40 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,14 (s, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 3,88 (d, 4 H), 3,48 (s, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 2,00-1,97 (m, 3 H). MS (+ESI): m/z 496,2 (MH⁺).

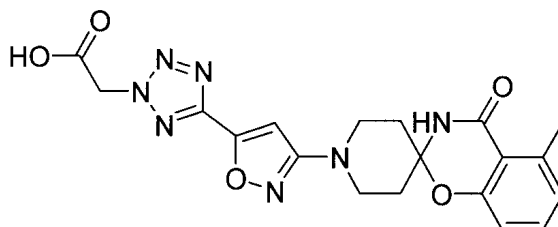
Ejemplo 50

5 Ácido {5-[2-(8-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acético

Etapa 1: 3-cloro-2-hidroxibenzamida. Una mezcla de ácido 3-cloro-2-hidroxibenzoico (335 mg, 1,94 mmol), DIPEA (2,98 ml, 17,08 mmol), HATU (849 mg, 2,232 mmol) se disolvió en DMF (1,94 ml)/THF (7,77 ml). La reacción se agitó durante 15 min, y a continuación se añadió cloruro de amonio (457 mg, 8,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se diluyó con HCl 1 N saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), NaHCO₃ sat. (20 ml), y solución salina saturada (20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía Combiflash™ (SiO₂, 12 g, elución con 10-70 % de EtOAc/hexanos durante 40 min) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

Etapa 2: {5-[2-(8-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acetato de etilo. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 49 (etapa 3) a partir del Compuesto intermedio 17 y 3-cloro-2-hidroxibenzamida.

20 Etapa 3: ácido {5-[2-(8-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 9 (etapa 2) a partir de {5-[2-(8-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acetato de etilo y LiOH. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,04 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,73 (dd, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 4,01-3,97 (m, 2 H), 3,46-3,41 (m, 2 H), 2,24-2,20 (m, 2 H), 1,98-1,96 (m, 2 H). MS (+ESI): *m/z* 462,1 (MH⁺).

Ejemplo 51

30 Ácido {5-[3-(5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acético

Etapa 1: 2-hidroxi-6-metilbenzamida. Una solución de 2-hidroxi-6-metilbenzoato de etilo (600 mg, 3,33 mmol) se disolvió en metanol (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se hizo burbujear gas amoníaco en la solución durante 5 min. Se añadió una cantidad catalítica de KCN y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. Los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo resultante se trituró con DCM/hexanos (1:10), se filtró, se lavó con hexanos y se secó.

Etapa 2: 5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 49 (etapa 3) a partir de 2-hidroxi-6-metilbenzamida y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo.

Etapa 3: 5-metilespiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidin]-4(3)-ona. A una solución de 5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (293 mg, 0,80 mmol) en MeOH desgasificado (4,00 ml) se añadió Pd/C (85 mg, 0,80 mmol), y a continuación se hizo burbujear H₂ (1,61 mg, 0,80 mmol) en la solución durante 5 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite™ y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido.

Etapa 4: {5-[3-(5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidin]-1'-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 15 (etapa 1) a partir del Compuesto intermedio 7 y 5-metilespiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidin]-4(3)-ona.

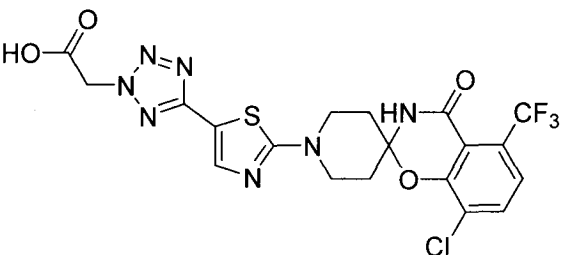
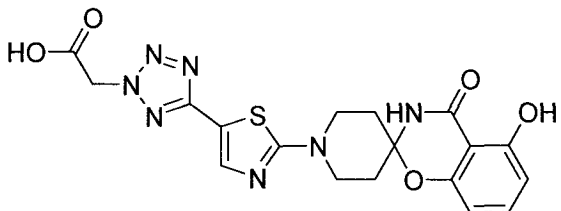
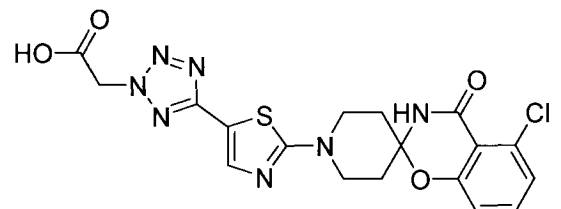
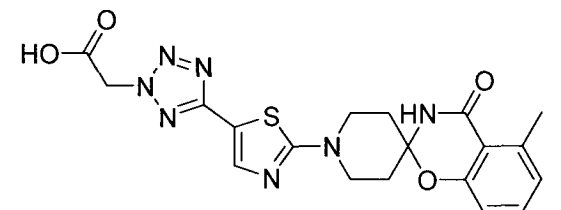
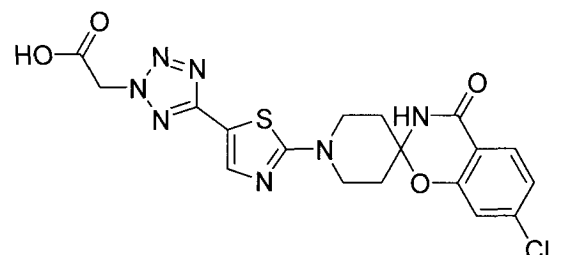
Etapa 5: {5-[3-(5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 15 (etapa 2) a partir de {5-[3-(5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidin]-1'-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo y CAN.

- 5 Etapa 6: ácido {5-[3-(5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 9 (etapa 2) a partir de {5-[3-(5-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[1,3-benzoxazina-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo y LiOH. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,67-8,66 (m, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 6,93-6,90 (m, 2 H), 5,78 (s, 2 H), 3,69-3,66 (m, 2 H), 3,31-3,27 (m, 2 H), 2,61 (s, 3 H), 2,06-2,03 (m, 2 H), 1,92-1,88 (m, 2 H) MS (+ESI): *m/z* 426,1 (MH⁺).

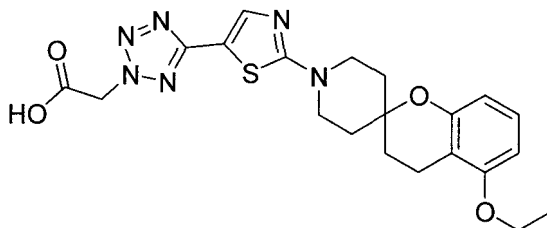
Los Ejemplos que se listan en la Tabla 1 se prepararon siguiendo básicamente los procedimientos indicados para los Ejemplos 49-51.

15

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Caracterización por Espectrometría de Masas
52		MS: <i>m/z</i> 530,0 (MH ⁺)
53		MS: <i>m/z</i> 444,2 (MH ⁺)
54		MS: <i>m/z</i> 462,0 (MH ⁺)
55		MS: <i>m/z</i> 442,2 (MH ⁺)
56		MS: <i>m/z</i> 462,1 (MH ⁺)

Ejemplo 57

5 Ácido {5-[2-(5-etoxy-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético

Etapa 1: 5-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo. A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (2,67 g, 11,45 mmol) en metanol (25 ml) se añadió pirrolidina destinada recientemente (1,2 ml, 14,51 mmol), seguido por hidroxifenona (2,07 g, 13,61 mmol). La mezcla se agitó a una temperatura externa de 75 °C durante 90 min, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo aceitoso resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 20 % a 80 % de EtOAc en hexano) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Etapa 2: 4,5-dihidroxi-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo. A una solución de 5-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (3,96 g, 10,78 mmol) en THF (15 ml) y MeOH (35 ml), en agitación a 0 °C, se añadió en porciones borohidruro sódico sólido (588 mg, 15,54 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, y a continuación se interrumpió a 0 °C mediante la adición de acetona. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con KHSO₄ al 5 %, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco.

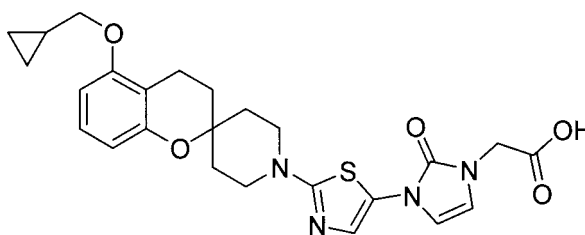
Etapa 3: 5-etoxy-4-hidroxi-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo y 5-etoxy-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo. Una solución de 4,5-dihidroxi-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (570 mg, 1,54 mmol) en DME (5 ml) se trató con carbonato potásico (639 mg, 4,62 mmol), seguido por bromuro de etilo puro (1700 mg, 15,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 68 h, a continuación se diluyó con DCM, se lavó con NaOH 1 M, se secó sobre MgSO₄ se filtró y se concentró. La mezcla en bruto resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4: 5-etoxy-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]. A una mezcla de 5-etoxy-4-hidroxi-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo, y 5-etoxy-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (1,54 mmol) se añadió Pd sólido al 10 % sobre carbono (350 mg, 21 % en moles), seguido de la adición de MeOH (60 ml) a través de una cánula. La reacción se agitó al vacío durante 3 min. Se unió un globo lleno con H₂ al recipiente de reacción y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación se añadió HCl 10 M (0,4 ml, 4 mmol), y la reacción se agitó en una atmósfera de H₂ durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de una capa de Celite™ y se concentró. La mezcla resultante se disolvió en DCM y se lavó con NaOH 1 M en agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título.

Etapa 5: [5-({[(5-etoxy-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)(imino)metil]sulfanil}metil)-2-H-tetrazol-2-il]acetato de terc-butilo. Una mezcla de 5-etoxy-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina] (78 mg, 0,315 mmol), [5-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de terc-butilo (96 mg, 0,277 mmol), y K₂CO₃ (127 mg, 0,919 mmol) se suspendió en diglimeseco (1,5 ml). El vial de reacción se cerró herméticamente y la reacción se agitó en atmósfera de N₂ a una temperatura externa de 110 °C durante 2,5 h. A continuación, la reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. y agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo aceitoso de color pardo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 5 % a 50 % de EtOAc en hexano) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 6: ácido {5-[2-(5-etoxy-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. A una solución de [5-({[(5-etoxy-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)(imino)metil]sulfanil}metil)-2H-tetrazol-2-il]acetato de terc-butilo (5,1 mg, 9,95 umol) en THF (1 ml) y etanol (0,5 ml) se añadió una solución de NaOH (10 mg, 0,250 mmol) en agua (0,25 ml). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 2 h, a continuación se diluyó con DCM, se lavó con KHSO₄ al 5 % en agua (pH final = 1,5), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 1 % a 40 % de MeOH en DCM) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (MeOH-d₄): δ 7,82 (1 H, s), 7,05 (1 H, t), 6,49 (2 H, m), 5,27 (2 H, s), 4,05 (2 H, c), 3,88 (2 H, d), 3,59 (2 H, t), 2,72 (2 H, t), 1,95 (2 H, d), 1,90-1,83 (4 H, m), 1,45 (3 H, t). MS: m/z 457 (MH⁺).

Ejemplo 58



Ácido (3-{2-[5-(ciclopropilmetoxi)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)acético

Etapa 1: 3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-5-ol. A una solución de 4,5-dihidroxi-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de bencilo (853 mg, 2,31 mmol) en etanol (20 ml) se añadió Pd sólido al 10 % sobre carbono (361 mg, 15 % en moles), seguido de HCl 10 M en agua (2 ml, 20 mmol). Después de agitar al vacío durante 5 min, se unió un globo lleno con H₂ al recipiente de reacción y la reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de una capa de Celite™ y se concentró tres veces en presencia de EtOH seco (destilación conjunta) para obtener el compuesto del título en forma de una espuma de color beige pálido.

Etapa 2: 1'-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-5-ol. Una mezcla de 3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-5-ol (504 mg, 2,30 mmol), 2,5-dibromotiazol (583 mg, 2,400 mmol), y K₂CO₃ (795 mg, 5,75 mmol) se suspendió en DMSO seco (5 ml), y se agitó en atmósfera de N₂ a una temperatura externa de 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente, y se vertió en KHSO₄ al 5 % en agua. Después de agitar durante 10 min, el precipitado se recogió para obtener el compuesto del título en forma de un residuo sólido de color pardo, que se almacenó al vacío durante 5 h antes de su uso.

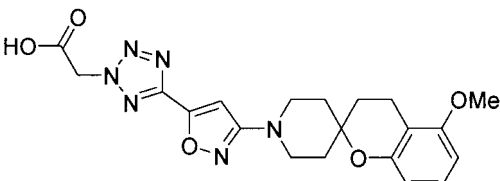
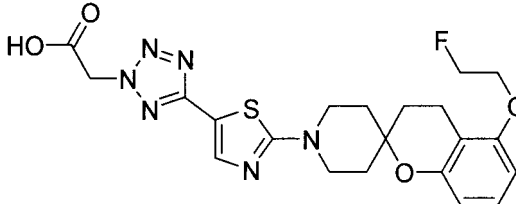
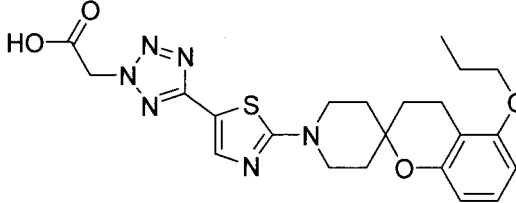
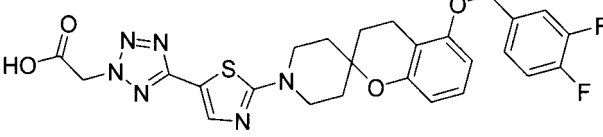
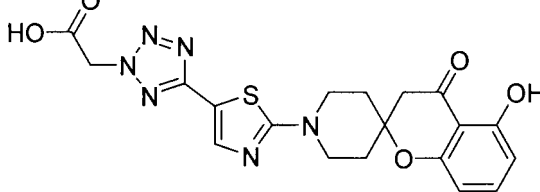
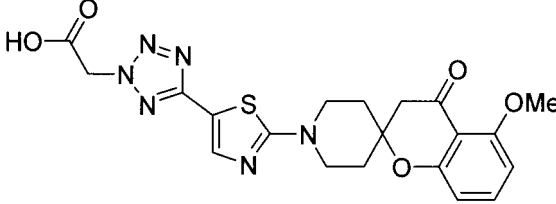
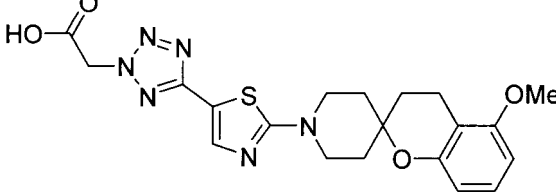
Etapa 3: 1'-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)-5-(ciclopropilmetoxi)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]hromeno-2,4'-piperidina]. Una solución de 1'-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-5-ol (227 mg, 0,595 mmol) y trifenilfosfina (356 mg, 1,357 mmol) en THF seco (2 ml), en agitación en atmósfera de N₂ a 0 °C, se trató con ciclopropil metanol puro (135 mg, 1,87 mmol), seguido de DEAD (0,165 ml, 1,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a continuación y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 3 % a 10 % de EtOAc en hexano) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 4: (3-{2-[5-(ciclopropilmetoxi)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo. Una mezcla de 1'-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)-5-(ciclopropilmetoxi)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]hromeno-2,4'-piperidina] (61,5 mg, 0,141 mmol), 2-imidazolona (41 mg, 0,241 mmol), yoduro de cobre(I) (25 mg, 0,131 mmol) y fosfato potásico tribásico (104 mg, 0,490 mmol) se suspendió en dioxano seco (1,5 ml), se agitó al vacío durante 3 min, y a continuación se relleno de nuevo con N₂. La mezcla de reacción se trató con dimetil etilendiamina pura (24,68 mg, 0,28 mmol) en un vial cerrado herméticamente, que se cubrió con una lámina de aluminio y se colocó en un baño de aceite calentado previamente a 95 °C. La mezcla se agitó a 95 °C durante 3,5 h, a continuación se diluyó con DCM, se lavó con NH₄Cl sat. más KHSO₄ al 5 %, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo aceitoso resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyendo con 10 % a 100 % de EtOAc en hexano) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

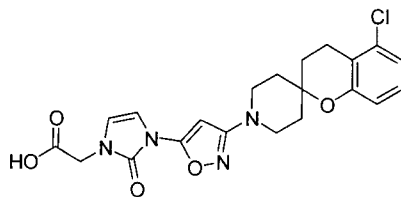
Etapa 5: ácido (3-{2-[5-(ciclopropilmetoxi)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)acético. Una solución de (3-{2-[5-(ciclopropilmetoxi)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (38 mg, 0,072 mmol) en THF (1,5 ml) y etanol (1 ml), en agitación a 0 °C, se trató con una solución de hidróxido sódico (51 mg, 1,275 mmol) en agua (1 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con DCM, se lavó con una solución de KHSO₄ al 5 % en agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo, que se trituró adicionalmente con éter-hexano, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,25 (1 H, s), 7,07 (1 H, t), 6,94 (1 H, s), 6,77 (1 H, s), 6,45 (2 H, m), 4,33 (2 H, s), 3,82 (2 H, d), 3,67 (2 H, d), 2,61 (2 H, s), 1,81 (4 H, d), 1,73 (2 H, d), 1,24 (1 H, m), 0,58 (2 H, d), 0,35 (2 H, d) (faltan dos protones debido a que sus señales se solapan con las del disolvente). MS: m/z 497 (MH⁺).

Los siguientes Ejemplos se prepararon de la manera que se ha descrito anteriormente para los análogos similares. El Ejemplo 59 se preparó de acuerdo con la síntesis descrita en el Ejemplo 16, los Ejemplos 60 y 61 se prepararon de acuerdo con la síntesis descrita en el Ejemplo 57, los Ejemplos 63, 64 y 65 se prepararon de acuerdo con la síntesis descrita en el Ejemplo 21, y el Ejemplo 62 se preparó mediante la alquilación del compuesto del Ejemplo 63 con bromuro de 3,4-difluorobencilo.

Tabla 2

Ejemplo	Estructura	Caracterización por Espectrometría de Masas
59		MS: m/z 427(MH ⁺)
60		MS: m/z 475 (MH ⁺)
61		MS: m/z 471 (MH ⁺)
62		MS: m/z 555 (MH ⁺)
63		MS: m/z 443 (MH ⁺)
64		MS: m/z 457 (MH ⁺)
65		MS: m/z 443 (MH ⁺)

Ejemplo 66



5 Ácido 3-[3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)]isoxazol-5-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il]acético

Etapa 1: 3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo. Una mezcla de 3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato del Ejemplo 2, etapa 1 (3,37 g, 15 mmol), 5-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina] (3,8 g, 16 mmol) y DIPEA (5,8 g, 45 mmol) en EtOH (30 ml) se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se ajustó a pH 5 con HCl 1 M, y a continuación se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 5/1) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz) δ 7,04 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,95-4,99 (m, 1H), 4,25 (c, 2H), 3,41-3,44 (m, 2H), 3,23-3,36 (m, 4H), 2,77 (t, 2H), 1,80-1,85 (m, 4H), 1,61-1,68 (m, 2H), 1,34 (t, 3H).

Etapa 2: ácido 3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-carboxílico. A una mezcla de 3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de etilo (2,53 g, 6,7 mmol), y NaOAc (1,43 g, 17,4 mmol) en clorobenceno (20 ml) se añadió I₂ (2,2 g, 8,7 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante una noche. Después de enfriar, la mezcla resultante se inactivó con Na₂S₂O₃ al 10 % (50 ml), y se extrajo con EtOAc (60 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 20/1) para proporcionar 3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-carboxilato de etilo.

A una solución en agitación de 3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-carboxilato de etilo (2,05 g, 5,4 mmol) en THF (20 ml) se añadió LiOH 1 M (21,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y a continuación el disolvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (5 ml), se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y a continuación se extrajo con Et₂O (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto resultante se lavó con n-hexano (30 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (CD₃OD 400 MHz) δ 7,07 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,94 (s, 1H), 3,52-3,57 (m, 2H), 3,27-3,32 (m, 2H), 2,81 (t, 2H), 1,77-1,92 (m, 6H).

Etapa 3: 3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-amina. A una mezcla de ácido 3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-carboxílico (1,9 g, 5,5 mmol) y TEA (1,5 ml, 11 mmol) en 2-metilpropan-2-ol (20,2 g, 273 mmol) se añadió DPPA (7,5 g, 27,3 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante una noche en una atmósfera de N₂. El disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 10/1) para proporcionar [3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]carbamato de *tert*-butilo en bruto.

Una mezcla de [3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]carbamato de *tert*-butilo en bruto y HCl 4 M en dioxano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los materiales volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (10 ml), se trató con NaOH (0,32 g, 8 mmol), a continuación se agitó durante 1 hora y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz) δ 7,08 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,52-3,56 (m, 4H), 2,82 (t, 2H), 1,90-1,94 (m, 4H), 1,76-1,84 (m, 2H).

Etapa 4: 1-[3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-ona. A una solución de 3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-amina (790 mg, 2,47 mmol), DMAP (30 mg, 0,247 mmol) y piridina (215 mg, 2,72 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se añadió carbonocloridato de fenilo (464 mg, 2,97 mmol) en porciones a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se lavó sucesivamente con solución saturada de ácido cítrico (3 ml), NaHCO₃ sat. (3 ml) y solución salina saturada, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto resultante se purificó sobre gel de sílice (PE/EA = 5/1) para proporcionar [3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]carbamato de fenilo.

A una solución de [3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]carbamato de fenilo (410 mg, 0,93 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió 2,2-dimetoxietanamina (117 mg, 1,12 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas, a continuación se diluyó con agua (20 ml), y se extrajo con EtOAc (7 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron

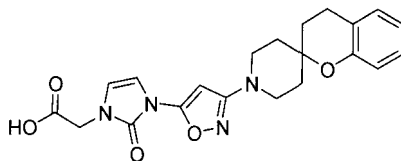
para proporcionar *N*-[3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-*N*-(2,2-dimetoxietil)urea en bruto.

Una mezcla de *N*-[3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-*N*-(2,2-dimetoxietil)urea (515 mg, 1 mmol) en HCOOH (6 ml) se agitó a 75 °C durante 2 horas. Los materiales volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (3 ml), se ajustó a pH 8 con NaHCO₃ sat., y se extrajo con EtOAc (4 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice (PE/EA = 1/1) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz) δ 8,87 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,77-6,83 (m, 2H), 6,43-6,45 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,54-3,58 (m, 2H), 3,32-3,39 (m, 2H), 2,79 (t, 2H), 1,84-1,87 (m, 4H), 1,67-1,75 (m, 2H).

Etapa 5: ácido {3-[3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il}acético. A una solución de 1-[3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-1,3-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona (230 mg, 0,596 mmol) en MeCN (5 ml) se añadió K₂CO₃ (164 mg, 1,192 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (148 mg, 0,89 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó sobre gel de sílice con PE/EtOAc para proporcionar {3-[3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il}acetato de etilo.

A una solución de {3-[3-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il}acetato de etilo (180 mg, 0,38 mmol) en THF (5 ml) se añadió LiOH 1 M (1,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (4 ml), se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y se filtró para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (CD₃OD 400 MHz) δ 7,07 (t, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 6,78-6,81 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,29-3,35 (m, 2H), 2,80 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 1,73-1,91 (m, 6H).

Ejemplo 67



Ácido {3-[3-(3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il}acético

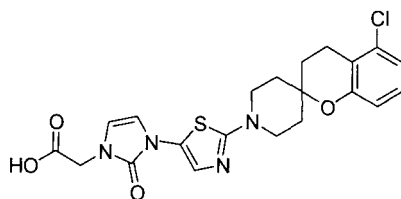
Etapa 1: sal de TFA de 3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]. Una mezcla de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (29,27 g, 0,147 mol), pirrolidina (14,6 g, 0,2 mol) y 2'-hidroxiacetofenona (20 g, 0,147 mol) en MeOH (300 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con agua (2 x 500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con PE/EtOAc para obtener 4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco.

A una solución de 4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (15 g, 47 mmol) en MeOH (150 ml) se añadió NaBH₄ (1,88 g, 49 mmol) en porciones a 25 °C durante 30 min. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, a continuación se inactivó mediante la adición de 50 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml x 2), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron al vacío para obtener 4-hidroxi-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco.

A una mezcla de 4-hidroxi-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (11,4 g, 43,8 mmol) en TFA (140 ml) se añadió trietilsilano (21 g, 180 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 5 horas, y a continuación se concentró al vacío. El residuo resultante se agitó con Et₂O, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-*d*₆ 400 MHz) δ 7,05-7,07 (m, 2H), 6,77-6,83 (m, 2H), 3,15-3,19 (m, 2H), 3,01-3,07 (m, 2H), 2,70-2,73 (m, 2H), 1,73-1,86 (m, 6H).

Etapa 2: ácido {3-[3-(3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-5-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a como se ha descrito para el Ejemplo 66 a partir de sal de TFA de 3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina] y 3-bromo-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato. RMN ¹H (CD₃OD 400 MHz) δ 6,94-6,96 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,70 (t, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,44 (d, 2H), 3,21-3,28 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 1,73-1,78 (m, 4H), 1,61-1,68 (m, 2H).

Ejemplo 68



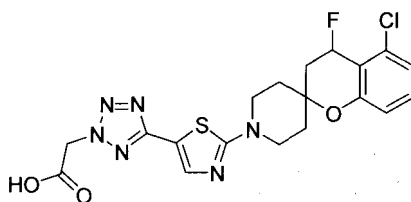
Ácido {3-[2-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il}acético

Etapla 1: 1'-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)-5-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]. Una mezcla de 2,5-di-bromotiazol (0,975 g, 4,01 mmol), sal de HCl de 5-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina] (1 g, 3,65 mmol) y DBU (1,3 ml, 8,62 mmol) en DMF (15 ml) se calentó a 120 °C durante 16 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto de CH₂Cl₂ se lavó con agua (3 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se pasó a través de un lecho corto de sílice (eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc (1:1)). Después de la evaporación del filtrado, el residuo resultante se agitó con Et₂O, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un polvo de color beige.

Etapla 2: {3-[2-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il}acetato de etilo. A un vial de 2 dram se añadió 1'-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)-5-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina] (250 mg, 0,625 mmol), (2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il)acetato de etilo (117 mg, 0,67 mmol), fosfato potásico tribásico (266 mg, 1,25 mmol) y yoduro de cobre(I) (40 mg, 0,21 mmol) en dioxano (3 ml), seguido de *N,N*-dimetiletilendiamina (45 µl, 0,422 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con agua (~2 ml) y EtOAc, se filtró a través de Celite™ y la torta de filtro se lavó con EtOAc. Los filtrados de EtOAc combinados se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por Combi-Flash™ (10 g, 30-80 % de EtOAc en hexanos durante 20 min, 30 ml/min, 20 ml/fracción) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Etapla 3: ácido {3-[2-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il}acético. A una solución de {3-[2-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-1-il}acetato de etilo (140 mg, 0,29 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (1 ml) se añadió NaOH 1 N (0,6 ml, 0,60 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, a continuación se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1 N. El precipitado de color blanco resultante se recogió, y se lavó con agua y Et₂O para obtener el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆): δ 7,20 (s, 1 H), 7,15 (t, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 6,89-6,84 (m, 2 H), 6,75 (d, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 3,81 (d, 2 H), 3,48-3,39 (m, 2 H), 2,80 (m, 2H), 2,01-1,78 (m, 6 H). MS: m/z 461 (MH⁺).

Ejemplo 69



Ácido {5-[2-(5-cloro-4-fluoro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético

Etapla 1: {5-[2-(5-cloro-4-fluoro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de etilo. A una solución de {5-[2-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de *terc*-butilo del Ejemplo 14, etapa 1 (200 mg, 0,4 mmol) en THF (8 ml) se añadió NaBH₄ (5,7 mg, 0,149 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con agua (10 ml), y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 10 ml de solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por PRE-TLC para proporcionar {5-[2-(5-cloro-4-hidroxi-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de etilo en forma de un sólido de color blanco.

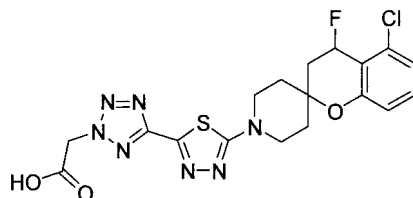
A una solución de {5-[2-(5-cloro-4-hidroxi-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acetato de etilo de la etapa anterior (88 mg, 0,179 mmol) en DCM anhidro (2 ml) se añadió DAST (116 mg, 0,718 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora, y a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Los materiales volátiles se retiraron, y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa (PE/EA = 1/1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz) δ 7,92 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,74-5,87 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,28 (c, 2H), 4,00 (d, 1H), 3,69-3,79 (m, 2H), 3,36-3,43 (m, 1H), 2,34-2,46 (m, 2H), 2,02-2,17 (m, 4H), 1,38 (t, 3H).

Etapla 2: ácido {5-[2-(5-cloro-4-fluoro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2H-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 9 Etapa 2

a partir de {5-[2-(5-cloro-4-fluoro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acetato de etilo. RMN ¹H (CD₃OD 400 MHz) δ 7,86 (s, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,82 (dd, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,95-3,99 (m, 1H), 3,72-3,81 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 1H), 2,48 (t, 1H), 2,31 (d, 1H), 2,23-2,29 (m, 1H), 2,07-2,13 (m, 2H), 1,86-1,98 (m, 1H).

5

Ejemplo 70

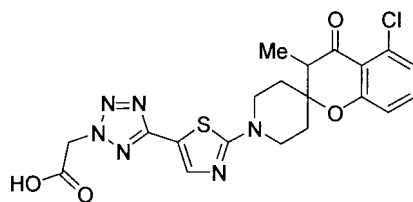


10 Ácido {5-[5-(5-cloro-4-fluoro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acético

El compuesto del título se preparó de una manera similar a como se ha descrito para el Ejemplo 69 a partir de ácido {5-[5-(5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acético (Ejemplo 13). RMN ¹H (CD₃OD 400 MHz) δ 7,28 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,97 (d, 1H), 3,77-3,86 (m, 2H), 3,52-3,55 (m, 1H), 2,44-2,52 (m, 1H), 1,97-2,21 (m, 5H).

15

Ejemplo 71



20

Ácido {5-[2-(5-cloro-3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acético

25 Etapa 1: 5-cloro-3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de LiHMDS (0,37 ml, 0,37 mmol, 1,0 M/THF) en THF (0,3 ml) a -78 °C se añadió 5-cloro-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (Compuesto intermedio 1, etapa 2), y (100 mg, 0,29 mmol) en THF (0,8 ml) en atmósfera de argón. Después de agitar durante 30 min a -78 °C, la solución se calentó a -20 °C, y se agitó durante 1 h. Se añadió gota a gota una solución enfriada de yoduro de metilo (122 mg, 0,86 mmol) y HMPA (0,15 ml, 0,86 mmol) en THF (0,6 ml) a través de una cánula, y la mezcla de reacción se agitó a -20 °C. Después de 2 h, la reacción se interrumpió con cloruro de de amonio acuoso saturado (30 ml), se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 30 min, y a continuación se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de de amonio acuoso saturado (20 ml) y cloruro de sódico acuoso saturado (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc) para obtener el compuesto del título.

30

35

Etapa 2: clorhidrato de 5-cloro-3-metilespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3*H*)-ona. Una mezcla de 5-cloro-3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1,64 mmol) en HCl/dioxano (10 ml, 8 M) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y a continuación se añadió Et₂O (10 ml) a la mezcla. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con 10 ml Et₂O, y se secó al vacío para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz): δ 9,74 (a, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 3,27-3,41 (m, 4H), 2,73-2,79 (m, 1H), 2,27-2,34 (m, 1H), 2,03-2,17 (m, 3H), 1,22 (d, 3H).

40

Etapa 3: {5-[2-(5-cloro-3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo. A una solución de clorhidrato de 5-cloro-3-metilespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3*H*)-ona (0,2 g, 0,664 mmol) y [5-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-2*H*-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo, Compuesto intermedio 3, (0,23 g, 0,664 mmol) en DMF (4 ml) se añadió K₂CO₃ (0,366 g, 2,56 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 65 °C durante 5 h. Después de enfriar, el precipitado resultante se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (5 ml), se secaron sobre anhidro Na₂SO₄, se filtraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (PE/EtOAc) para obtener el compuesto del título.

45

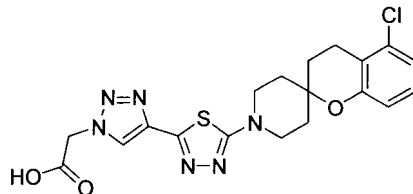
50 Etapa 4: ácido {5-[2-(5-cloro-3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il]-acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a como se ha descrito anteriormente para la etapa 2 de este ejemplo a partir de {5-[2-(5-cloro-3-metil-4-oxo-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-2*H*-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo con HCl en dioxano. RMN ¹H (CD₃OD 400 MHz): δ 7,75 (s,

50

1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 6,96-7,00 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 3,83-3,87 (m, 2H), 3,39-3,49 (m, 2H), 2,70-2,76 (m, 1H), 1,90-2,03 (m, 3H), 1,72-1,88 (m, 1H), 1,12 (d, 3H).

Ejemplo 72

5



Ácido {4-[5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}acético

10

Etapa 1: 4-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}acetato de etilo. Una mezcla de azidoacetato de etilo (1,72 g, 13,3 mmol) y tributil(etinil)estannano (4,20 g, 13,3 mmol) en 30 ml de tolueno anhidro se calentó a reflujo durante 24 horas. Después de retirar el disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 15:1) para proporcionar el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz) δ 7,53 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,17 (c, 2H), 1,56 (m, 6H), 1,20-1,28 (m, 9H), 1,03-1,07 (m, 6H), 0,75-0,82 (m, 9H). M+1: 444 y 446.

15

Etapa 2: 5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina. A una solución de 5-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina], la sal de TFA del Compuesto intermedio 1, (0,6 g, 1,8 mmol), y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0,32 g, 1,8 mmol) en DMF (12 ml) se añadió K₂CO₃ (0,75 g, 5,4 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 65 °C durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, el precipitado resultante se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío. A continuación el residuo se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice PE/EtOAc para obtener el compuesto del título.

20

Etapa 3: 1'-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]. Una mezcla de CuBr₂ (0,34 g, 1,54 mmol) y CH₃CN anhidro (10 ml) se purgó con argón y se enfrió a 0 °C con un baño de hielo, y a continuación se añadió gota a gota *t*-BuONO (0,207 g, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min, y después se trató con 5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0,45 g, 1,339 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se diluyó con HCl acuoso (10 ml, 1 N) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada y se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

25

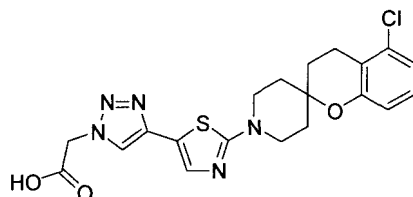
Etapa 4: 4-[5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}acetato de etilo. Una mezcla de 1'-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina] (400 mg, 1 mmol), 4-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}acetato de etilo (625 mg, 1,4 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (115 mg, 0,1 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 80 °C durante 8 h en atmósfera de argón. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, y el residuo resultante se purificó por TLC preparativa para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz) δ 8,23 (s, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,26-4,32 (m, 2H), 3,84-3,88 (m, 2H), 3,59-3,66 (m, 2H), 2,79-2,83 (m, 2H), 1,96-1,97 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 2H), 1,78-1,83 (m, 2H), 1,36 (t, 3H).

40

Etapa 5: ácido {4-[5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la que se ha descrito para el Ejemplo 9 Etapa 2 a partir de 4-[5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}acetato de etilo. RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,60 (s, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,76-3,80 (m, 2H), 3,49-3,55 (m, 2H), 2,72-2,76 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 2H), 1,81-1,84 (m, 4H).

45

Ejemplo 73

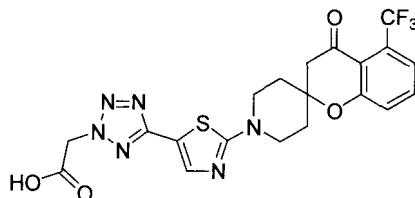


50

Ácido {4-[2-(5-cloro-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-1,3-tiazol-5-il]-1H-1,2,3-triazol-1-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a como se ha descrito para el Ejemplo 72 (etapas 4 y 5) a partir de 1'-(5-bromo-1,3-tiazol-2-il)-5-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina] (del Ejemplo 68, etapa 1), y 4-(tributylestannil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}acetato de etilo (del Ejemplo 72, etapa 1). RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,37

(s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,79-3,83 (m, 2H), 2,77-2,81 (m, 2H), 1,95-1,98 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 4H).

Ejemplo 74



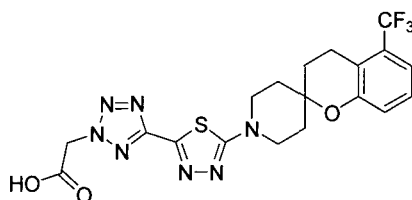
Ácido (5-{2-[4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acético

Etapa 1: clorhidrato de 5-(trifluorometil)espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona. El compuesto del título se obtuvo mediante el tratamiento de 4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidina]-1'-carboxilato de *tert*-butilo (que se preparó de una forma similar a partir de 3-trifluorometil fenol a como se ha descrito para las etapas 1 y 3 del Compuesto intermedio 1) con HCl 4 M en dioxano.

Etapa 2: (5-{2-[4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acetato de *tert*-butilo. A una suspensión de clorhidrato de 5-(trifluorometil)espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-4(3H)-ona (310 mg, 0,96 mmol) y [5-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de *tert*-butilo (346 mg, 1 mmol) en NMP (3 ml) se añadió DBU (0,45 ml, 2,99 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 20 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con agua (2 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó a través de Combi-Flash™ (40 g, 20-60 % de EtOAc en hexanos durante 15 min, 35 ml/min, 20 ml/fracción) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆): δ 7,85 (s, 1 H), 7,80-7,73 (m, 1 H), 7,52 (d, 2 H), 5,57 (s, 2 H), 3,99 (d, 2 H), 3,65-3,56 (m, 2 H), 3,02 (s, 2 H), 2,21 (d, 2 H), 2,06-1,98 (m, 2 H), 1,50 (s, 9 H).

Etapa 3: ácido (5-{2-[4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acético. A una solución de (5-{2-[4-oxo-5-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2H-tetrazol-2-il)acetato de *tert*-butilo (300 mg, 0,55 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (1 ml) se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (1,1 ml, 1,1 mmol). Después de agitar durante 10 min, la mezcla se acidificó con HCl 1 M, y se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por LC/MS usando Max-RP™ (columna 50 x 21 mm y un gradiente de 30-55 % de CH₃CN:ácido fórmico al 0,6 % en 8,3 min, caudal de 25 ml/min) para obtener el compuesto del título. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,87 (s, 1 H), 7,79-7,72 (m, 1 H), 7,50 (d, 2 H), 5,62 (s, 2 H), 3,86 (d, 2 H), 3,53-3,44 (m, 2 H), 2,10-2,01 (m, 2 H), 1,95-1,86 (m, 2 H). MS; m/z 495 (MH⁺).

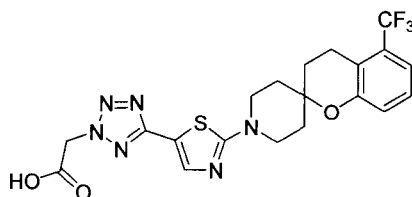
Ejemplo 75



Ácido (5-{5-[5-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1'H-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2H-tetrazol-2-il)acético

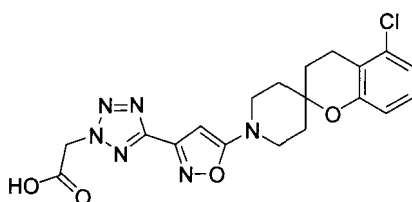
El compuesto del título se preparó de una manera similar a como se ha descrito para el Ejemplo 13, etapa 1 y seguido del Ejemplo 74, etapa 3 partiendo de clorhidrato de 5-(trifluorometil)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina], y [5-(5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2H-tetrazol-2-il]acetato de *tert*-butilo, Compuesto intermedio 6. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆): δ 7,37-7,26 (m, 2 H), 7,20 (d, 1 H), 5,79 (s, 2 H), 3,98 (d, 2 H), 3,76-3,67 (m, 2 H), 3,02 (s, 2 H), 2,04-1,93 (m, 6 H). MS: m/z 482 (MH⁺).

Ejemplo 76



Ácido (5-{2-[5-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2*H*-tetrazol-2-il)acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a como se ha descrito para el Ejemplo 74, etapas 2 y 3 a partir de clorhidrato de 5-(trifluorometil)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina], y [5-(2-bromo-1,3-tiazol-5-il)-2*H*-tetrazol-2-il]acetato de *terc*-butilo, Compuesto intermedio 3. RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆): δ 7,85 (d, 1 H), 7,37-7,27 (m, 2 H), 7,20 (d, 1 H), 5,66 (s, 2 H), 3,96 (d, 2 H), 3,64-3,54 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 2,05-1,95 (m, 4 H), 1,95-1,86 (m, 2 H). MS: *m/z* 481 (MH⁺).

Ejemplo 77



Ácido {5-[5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)]isoxazol-3-il}-2*H*-tetrazol-2-il}acético

Etapas 1: 5-cloro-1'-etanotioil-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]. A una suspensión de sal de HCl de 5-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina] (2 g, 7,3 mmol) y Et₃N (3 ml, 21,5 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,7 ml, 9,8 mmol). Después de agitar durante 1 h, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto de CH₂Cl₂ se lavó con solución salina saturada diluida, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo resultante se purificó por Combi-Flash™ (40 g, 50-100 % de EtOAc en hexanos durante 20 min, 40 ml/min, 18 ml/fracción) para obtener 1'-acetil-5-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina] en forma de un aceite, que solidificó después de un periodo de reposo.

Una mezcla de 1'-acetil-5-cloro-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina] (1,9 g, 6,8 mmol) y reactivo de Lawesson (3,6 g, 8,9 mmol) en CH₃CN (30 ml) se calentó a 65 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con hexanos:Et₂O (1:1), y se filtró a través de Celite™. El filtrado se concentró y se purificó por Combi-Flash™ (40 g, 20-50 % de EtOAc en hexanos durante 20 min, 40 ml/min, 18 ml/fracción) para obtener el compuesto del título.

Etapas 2: 4-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-oxo-4-tioxobutanoato de etilo. A una suspensión de NaH (1,5 g, 36,5 mmol) en THF (20 ml) se añadió oxalato de dietilo (1 ml, 7,3 mmol), seguido de una solución de 5-cloro-1'-etanotioil-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina] (1,8 g, 6,1 mmol) y dibenzo-18-C-6 (110 mg, 0,3 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y a continuación se vertió en una mezcla 1:1 de Et₂O/HCl 1 N (200 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5-40 % de hexanos:EtOAc, durante 15 min) para obtener el compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo.

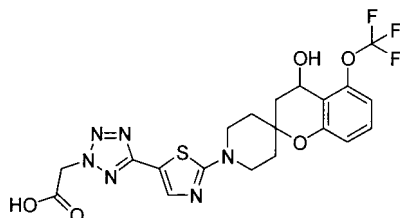
Etapas 3: 5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo. Una mezcla de 4-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)-2-oxo-4-tioxobutanoato de etilo (1 g, 2,5 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (211 mg, 2,5 mmol), y NaHCO₃ (276 mg, 3,3 mmol) en EtOH (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5-40 % de hexanos:EtOAc en 15 min) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, acetona-*d*₆): δ 7,16-7,08 (m, 1 H), 6,99-6,92 (m, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 5,57 (s, 1 H), 4,30 (c, 2 H), 3,70-3,63 (m, 2 H), 3,46-3,37 (m, 2 H), 2,80 (m, 2 H), 1,99-1,75 (m, 6 H), 1,35 (t, 3 H).

Etapas 4: 5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-3-carboxamida. A una solución de 5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-3-carboxilato de etilo (500 mg, 1,3 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (1 ml) se añadió hidróxido de amonio (1,5 ml, 38,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los materiales volátiles se retiraron al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua, se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase de EtOAc se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo resultante se agitó con Et₂O, se filtró y se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, acetona-*d*₆): δ 7,15 (m, 2 H), 6,99 (d, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 5,53 (s, 1 H), 3,68 (d, 2 H), 3,43 (t, 2 H), 1,98 (t, 2 H), 1,95-1,78 (m, 4 H).

Etapas 5: ácido {5-[5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)]isoxazol-3-il}-2*H*-tetrazol-2-il}acético. El compuesto del título se preparó de una manera similar a como se ha descrito para el Ejemplo 2, etapas 5 y 6, a

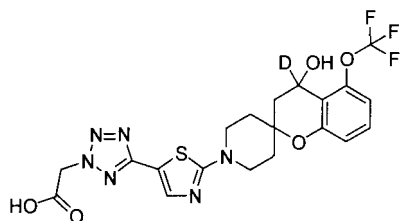
partir de 5-(5-cloro-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il)isoxazol-3-carboxamida. RMN ¹H (500 MHz, acetona-d₆): δ 7,19-7,12 (m, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 5,80 (s, 1 H), 5,76 (s, 2 H), 3,77 (d, 2 H), 3,55-3,45 (m, 2 H), 2,04-1,86 (m, 6 H). MS: m/z 431 (MH⁺).

5 Ejemplo 78



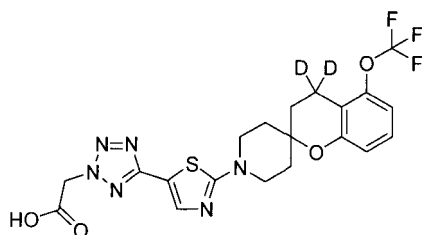
10 Ácido (5-{2-[4-hidroxi-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2*H*-tetrazol-2-il)acético. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color blanco, de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 20, pero usando ácido (5-{2-[4-oxo-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2*H*-tetrazol-2-il)acético (Ejemplo 21). LC-MS: m/z = 513 (MH⁺).
 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,80 (s a, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 6,95-6,88 (m, 2 H), 5,70 (s, 2 H), 5,41 (d, 1 H), 4,93-4,87 (m, 1 H), 3,89-3,80 (m, 1 H), 3,80-3,72 (m, 1 H), 3,66-3,54 (m, 1 H), 3,56-3,30 (m, 1 H), 2,28 (d, 1 H), 2,13 (dd, 1 H), 2,03-1,94 (m, 1 H), 1,97-1,80 (m, 3 H).

Ejemplo 79



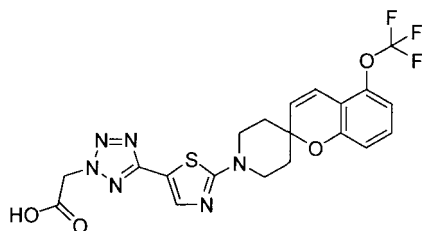
20 Ácido (5-{2-[4-hidroxi-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2*H*-tetrazol-2-il)acético-d₁. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color blanco, de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 20, pero usando ácido (5-{2-[4-oxo-5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2*H*-tetrazol-2-il)acético (Ejemplo 21) y NaBD₄. LC-MS: m/z = 514 (MH⁺).
 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,82 (s a, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 6,94-6,87 (m, 2 H), 5,70 (s, 2 H), 5,39 (s, 1 H), 3,89-3,81 (m, 1 H), 3,80-3,72 (m, 1 H), 3,66-3,53 (m, 1 H), 3,53-3,28 (m, 1 H), 2,28 (d, 1 H), 2,12 (d, 1 H), 1,99 (d, 1 H), 1,94-1,80 (m, 3 H).

Ejemplo 80



35 Ácido (5-{2-[5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidro-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2*H*-tetrazol-2-il)acético-d₂. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color blanco, a través de 2 etapas sintéticas de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 21, pero usando cloruro de 5-(trifluorometoxi)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidin]-2 (Compuesto intermedio 20) en la etapa 1. LC-MS: m/z = 499 (MH⁺).
 40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13,81 (s a, 1H), 7,89 (s, 1 H), 7,25 (t, 1 H), 6,94-6,87 (m, 2 H), 5,70 (s, 2 H), 3,89-3,78 (m, 2 H), 3,56-3,44 (m, 2 H), 1,91-1,74 (m, 6 H).

Ejemplo 81



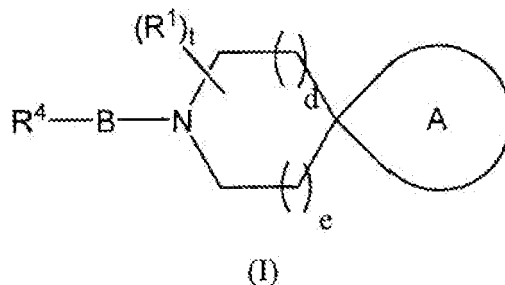
Ácido (5-{2-[5-(trifluorometoxi)-1'*H*-espiro[cromeno-2,4'-piperidin]-1'-il]-1,3-tiazol-5-il}-2*H*-tetrazol-2-il)acético. El compuesto del título se preparó, en forma de un sólido de color blanco, a través de 2 etapas sintéticas de la misma manera que se ha descrito para el Ejemplo 21, pero usando cloruro de 5-(trifluorometoxi)espiro[cromeno-2,4'-piperidinio] (Compuesto intermedio 19) en la etapa 1. LC-MS: $m/z = 495,0$ (MH^+). RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13,78 (s a, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,30 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 6,02 (d, 1 H), 5,71 (s, 2 H), 3,91-3,80 (m, 2 H), 3,62-3,51 (m, 2 H), 2,07-1,96 (m, 2 H), 1,98-1,85 (m, 2 H).

10 Ejemplo de una formulación farmacéutica

A modo de realización específica de una composición oral de un compuesto de la presente invención, se formulan 50 mg del compuesto de cualquiera de los Ejemplos con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llegar una cápsula de gelatina dura de tamaño O.

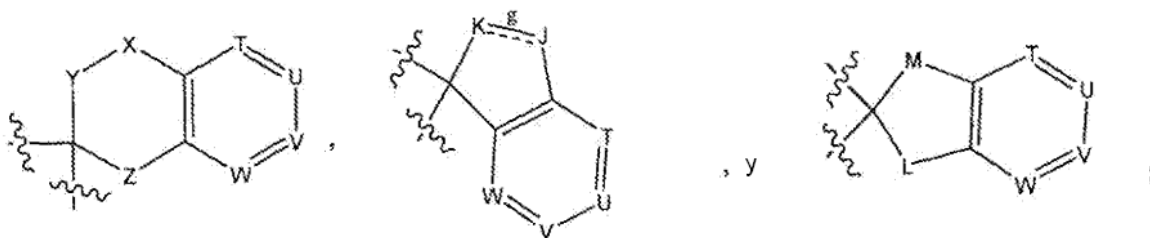
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula estructural I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

A se selecciona entre el grupo que consiste en:



g es un enlace sencillo o un doble enlace;

J y K se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en: S, O, NH, CH y CH₂, en los que cada NH está sin sustituir o sustituido con R_g, y en los que cada CH y CH₂ están sin sustituir o sustituidos con R², con la condición de que cuando g es un enlace sencillo al menos uno de J y K es CH₂ sin sustituir o sustituido con R², y además con la condición de que cuando g es un doble enlace entonces tanto J como K son CH;

L y M se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en: S, O, NH y CH₂, en los que cada NH está sin sustituir o sustituido con R_g, y en los que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con R²;

T, U, V y W se seleccionan cada uno independientemente entre N y CH, en los que cada CH está sin sustituir o sustituido con R³, con la condición de que al menos dos de T, U, V y W son CH;

X es CH₂, en el que CH₂ está sin sustituir o sustituido con R²;

Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: O, NH y CH₂, en el que cada NH está sin sustituir o sustituido con R_g, y en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con R²;

Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: S, S(O), S(O)₂, O, NH y CH₂, en el que cada NH está sin sustituir o sustituido con R_g, y en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con R²;

B es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre NH, O y S, en el que cualquier CH está sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre R^a, y en el que cualquier NH está sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre R^b;

cada R¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₃, en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno e hidroxi;

cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

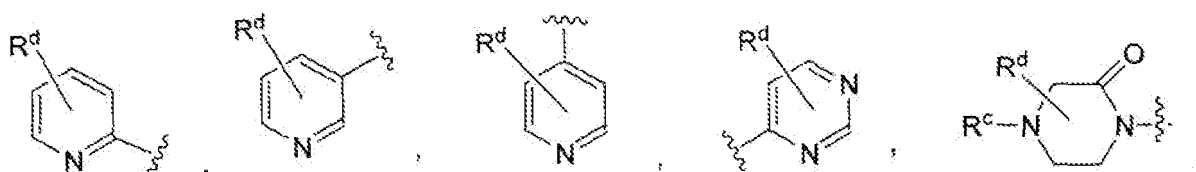
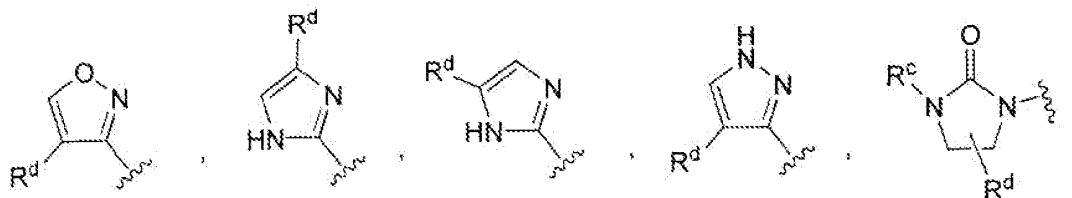
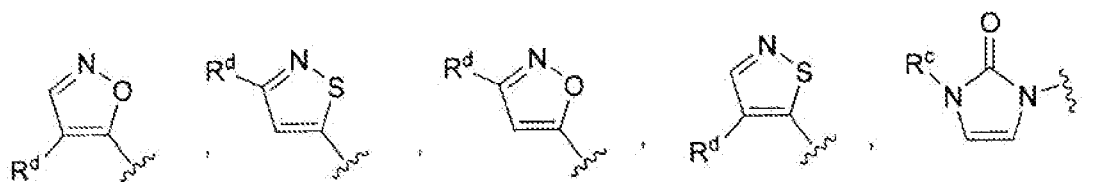
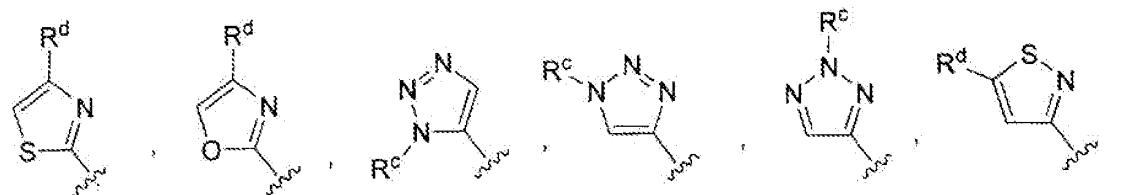
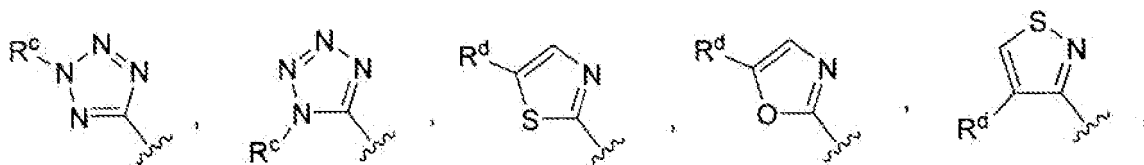
- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) oxo,
- (4) alquilo C₁₋₆,
- (5) (CH₂)_nOR^e,
- (6) (CH₂)_nN(R^e)₂,
- (7) (CH₂)_nC≡N,
- (8) (CH₂)_nCOR^e, y
- (9) (CH₂)_nS(O)_qR^e,

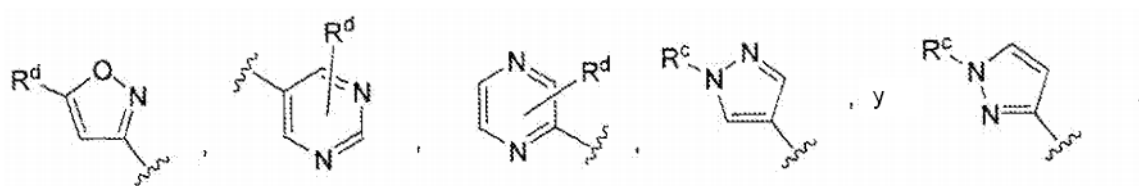
en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con hidroxi o uno a tres halógenos, y en el que cualquier CH₂ en R² está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi y

alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores;
 cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) -alquilo C₁₋₆,
- (4) -alqueno C₁₋₆,
- (5) -Oalquilo C₁₋₆,
- (6) (CH₂)_nOR^e,
- (7) (CH₂)_nN(R^e)₂,
- (8) (CH₂)_nC≡N,
- (9) (CH₂)_nCOR^e, y
- (10) (CH₂)_nS(O)_qR^e

en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre: hidroxí, halógeno, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, cicloheteroalquilo C₂₋₅, arilo y heteroarilo, en el que alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre: halógeno, hidroxí y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores, y en el que cualquier CH₂ en R³ está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxí y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores;
 R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:





cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) ciano,
- (4) alquilo C_{1-4} , sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores,
- (5) alcoxi C_{1-4} , sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores,
- (6) alquiltio C_{1-4} , sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores,
- (7) alquilsulfonilo C_{1-4} ,
- (8) $-CO_2H$,
- (9) alquiloxycarbonilo C_{1-4} , y
- (10) alquilcarbonilo C_{1-4} ;

cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno, y
- (2) alquilo C_{1-4} ,

en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores;

cada R^c se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) $-(CH_2)_mCO_2H$,
- (2) $-(CH_2)_mCO_2$ alquilo C_{1-3} ,
- (3) $-(CH_2)_m-NR^b-(CH_2)_pCO_2H$,
- (4) $-(CH_2)_m-NR^b-(CH_2)_pCO_2$ alquilo C_{1-3} ,
- (5) $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_pCO_2H$,
- (6) $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_pCO_2$ alquilo C_{1-3} ,
- (7) $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_pCO_2H$, y
- (8) $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_pCO_2$ alquilo C_{1-3} ,

en el que cualquier CH_2 en R^c está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores;

cada R^d se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) $-(CH_2)_nCO_2H$,
- (2) $-(CH_2)_nCO_2$ alquilo C_{1-3} ,
- (3) $-(CH_2)_n-NR^b-(CH_2)_pCO_2R$
- (4) $-(CH_2)_n-NR^b-(CH_2)_pCO_2$ alquilo C_{1-3} ,
- (5) $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_pCO_2H$,
- (6) $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_pCO_2$ alquilo C_{1-3} ,
- (7) $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_pCO_2H$, y
- (8) $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_pCO_2$ alquilo C_{1-3} ,

en el que cualquier CH_2 en R^d está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores;

cada R^e se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno, y
- (2) alquilo C_{1-6} ,

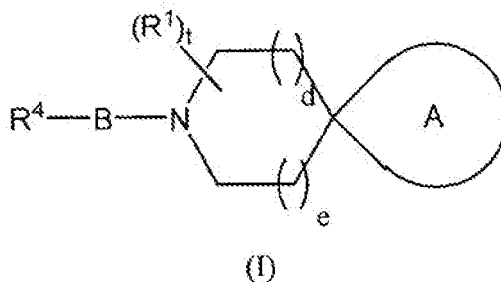
en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, ciano, -alcoxi C_{1-4} , -alquiltio C_{1-4} , -alquilsulfonilo C_{1-4} , $-CO_2H$ y $-CO_2$ alquilo C_{1-4} ;

cada R_g se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno, y
- (2) alquilo C_{1-6} ;

m es un número entero de 1 a 3;
 n es un número entero de 0 a 3;
 p es un número entero de 1 a 3;
 q es un número entero de 1 a 2;
 5 t es un número entero de 0 a 8;
 d es un número entero de 0 a 2; y
 e es un número entero de 0 a 2,
 con la condición de que $d + e$ es 2.

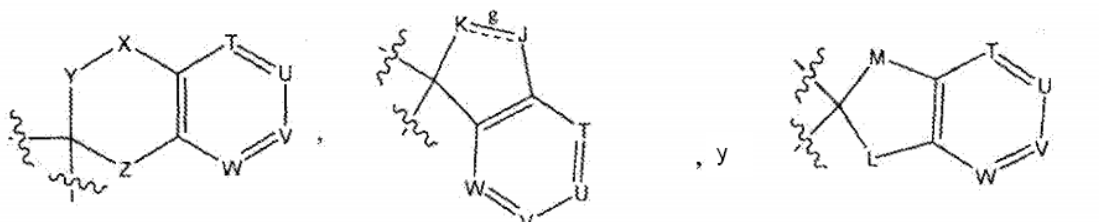
10 2. El compuesto de fórmula estructural I de acuerdo con la reivindicación 1



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

15

A se selecciona entre el grupo que consiste en:



20 g es un enlace sencillo o un doble enlace;
 J y K se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en: S, O, NH, CH y CH₂, en los
 que cada NH está sin sustituir o sustituido con R_g, y en los que cada CH y CH₂ están sin sustituir o sustituidos
 con R², con la condición de que cuando g es un enlace sencillo al menos uno de J y K es CH₂ sin sustituir o
 25 sustituido con R², y además con la condición de que cuando g es un doble enlace entonces tanto J como K son
 CH;
 L y M se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en: S, O, NH y CH₂, en los que
 cada NH está sin sustituir o sustituido con R_g, y en los que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con R²;
 T, U, V y W se seleccionan cada uno independientemente entre N y CH, en los que cada CH está sin sustituir o
 sustituido con R³, con la condición de que al menos dos de T, U, V y W son CH;
 30 X es CH₂, en el que CH₂ está sin sustituir o sustituido con R²;
 Y se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: O, NH y CH₂, en el que cada NH está sin
 sustituir o sustituido con R_g, y en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con R²;
 Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: S, S(O), S(O)₂, O, NH y CH₂, en el que cada
 NH está sin sustituir o sustituido con R_g, y en el que cada CH₂ está sin sustituir o sustituido con R²;
 35 B es un anillo heteroarilo de 5 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre NH, O y S, en
 el que cualquier CH está sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre R^a, y en el que cualquier
 NH está sin sustituir o sustituido con un sustituyente seleccionado entre R^b;
 cada R¹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y alquilo C₁₋₃ en
 el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre
 40 halógeno e hidroxilo;
 cada R² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

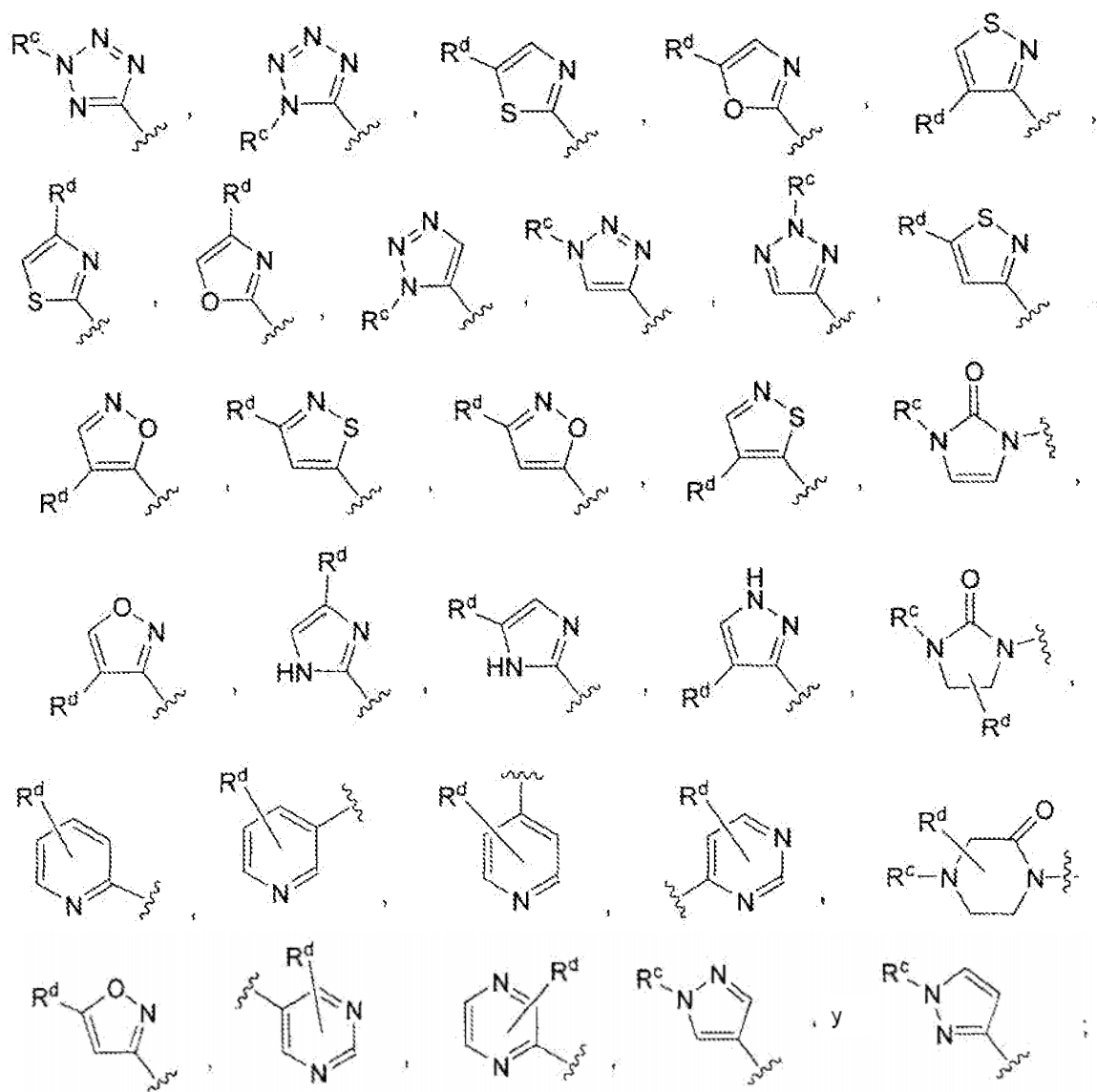
- 45 (1) hidrógeno,
 (2) halógeno,
 (3) oxo,
 (4) alquilo C₁₋₆,
 (5) (CH₂)_nOR^e,
 (6) (CH₂)_nN(R^e)₂,
 (7) (CH₂)_nC≡N,

- (8) $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^e$, y
 (9) $(\text{CH}_2)_n\text{S(O)}_q\text{R}^e$,

en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con hidroxilo o uno a tres halógenos, y en el que cualquier CH_2 en R^2 está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores;
 cada R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno,
 (2) halógeno,
 (3) -alquilo C_{1-6} ,
 (4) -Oalquilo C_{1-6} ,
 (5) $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^e$,
 (6) $(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^e)_2$,
 (7) $(\text{CH}_2)_n\text{C}\equiv\text{N}$,
 (8) $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^e$, y
 (9) $(\text{CH}_2)_n\text{S(O)}_q\text{R}^e$,

en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con hidroxilo o uno a tres halógenos, y en el que cualquier CH_2 en R^3 está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo y alquilo C_{1-4} sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores;
 R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en:



cada R^a se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 5 (1) hidrógeno,
(2) halógeno,
(3) ciano,
(4) alquilo C₁₋₄, sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores,
(5) alcoxi C₁₋₄, sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores,
10 (6) alquiltio C₁₋₄, sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores,
(7) alquilsulfonilo C₁₋₄,
(8) -CO₂H,
(9) alquiloxicarbonilo C₁₋₄, y
(10) alquilcarbonilo C₁₋₄;

15 cada R^b se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno, y
(2) alquilo C₁₋₄,

20 en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores;
cada R^c se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 25 (1) -(CH₂)_mCO₂H,
(2) -(CH₂)_mCO₂alquilo C₁₋₃,
(3) -(CH₂)_m-NR^b-(CH₂)_pCO₂H,
(4) -(CH₂)_m-NR^b-(CH₂)_pCO₂alquilo C₁₋₃,
(5) -(CH₂)_m-O-(CH₂)_pCO₂H,
(6) -(CH₂)_m-O-(CH₂)_pCO₂alquilo C₁₋₃,
30 (7) -(CH₂)_m-S-(CH₂)_pCO₂H, y
(8) -(CH₂)_m-S-(CH₂)_pCO₂alquilo C₁₋₃,

en el que cualquier CH₂ en R^c está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxi y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores; cada R^d se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 35 (1) -(CH₂)_nCO₂H,
(2) -(CH₂)_nCO₂alquilo C₁₋₃,
(3) -(CH₂)_n-NR^b-(CH₂)_pCO₂H,
(4) -(CH₂)_n-NR^b-(CH₂)_pCO₂alquilo C₁₋₃,
40 (5) -(CH₂)_n-O-(CH₂)_pCO₂H,
(6) -(CH₂)_n-O-(CH₂)_pCO₂alquilo C₁₋₃,
(7) -(CH₂)_n-S-(CH₂)_pCO₂H, y
(8) -(CH₂)_n-S-(CH₂)_pCO₂alquilo C₁₋₃,

45 en el que cualquier CH₂ en R^d está sin sustituir o sustituido con uno a dos grupos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, hidroxi y alquilo C₁₋₄ sin sustituir o sustituido con uno a cinco flúores;

cada R^e se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- 50 (1) hidrógeno, y
(2) alquilo C₁₋₆,

en el que alquilo está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en: halógeno, ciano, -alcoxi C₁₋₄, -alquiltio C₁₋₄, -alquilsulfonilo C₁₋₄, -CO₂H y -CO₂alquilo C₁₋₄;

55 cada R_g se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- (1) hidrógeno, y
(2) alquilo C₁₋₆;

60 m es un número entero de 1 a 3;
n es un número entero de 0 a 3;

p es un número entero de 1 a 3;
q es un número entero de 1 a 2;

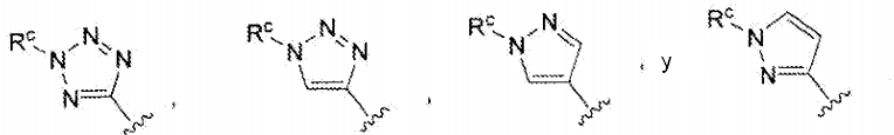
65 t es un número entero de 0 a 8;
d es un número entero de 0 a 2; y

e es un número entero de 0 a 2,
con la condición de que d + e es 2,

3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que t es 0, d es 1, y e es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

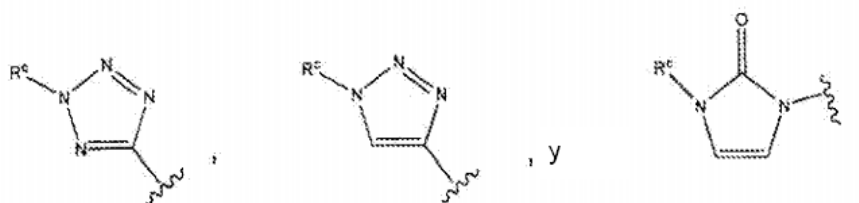
4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que T, U, V y W son CH, en los que CH está sin sustituir o sustituido con R³; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 4 en el que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:



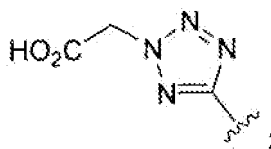
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en:



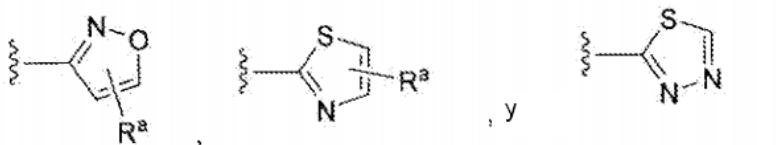
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 5 en el que R⁴ es



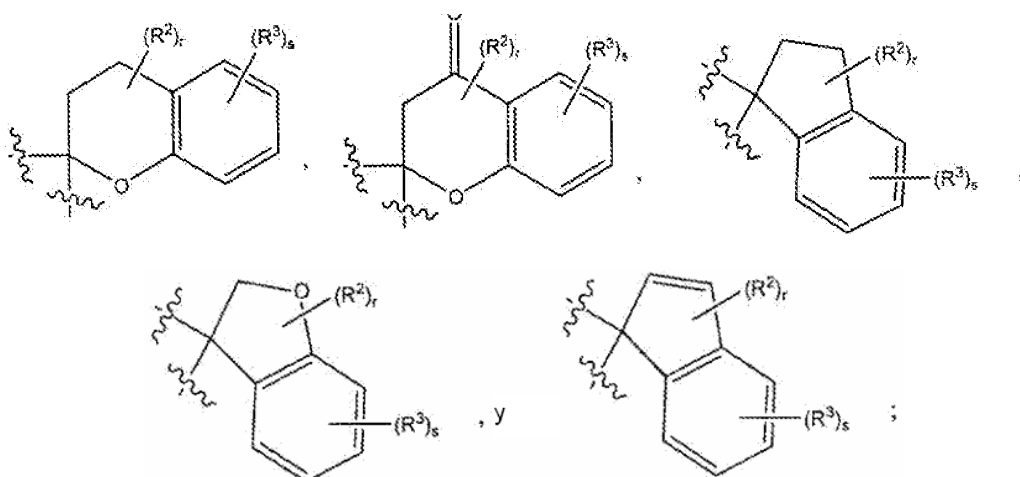
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1 en el que B se selecciona entre el grupo que consiste en



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1 en el que A se selecciona entre el grupo que consiste en:

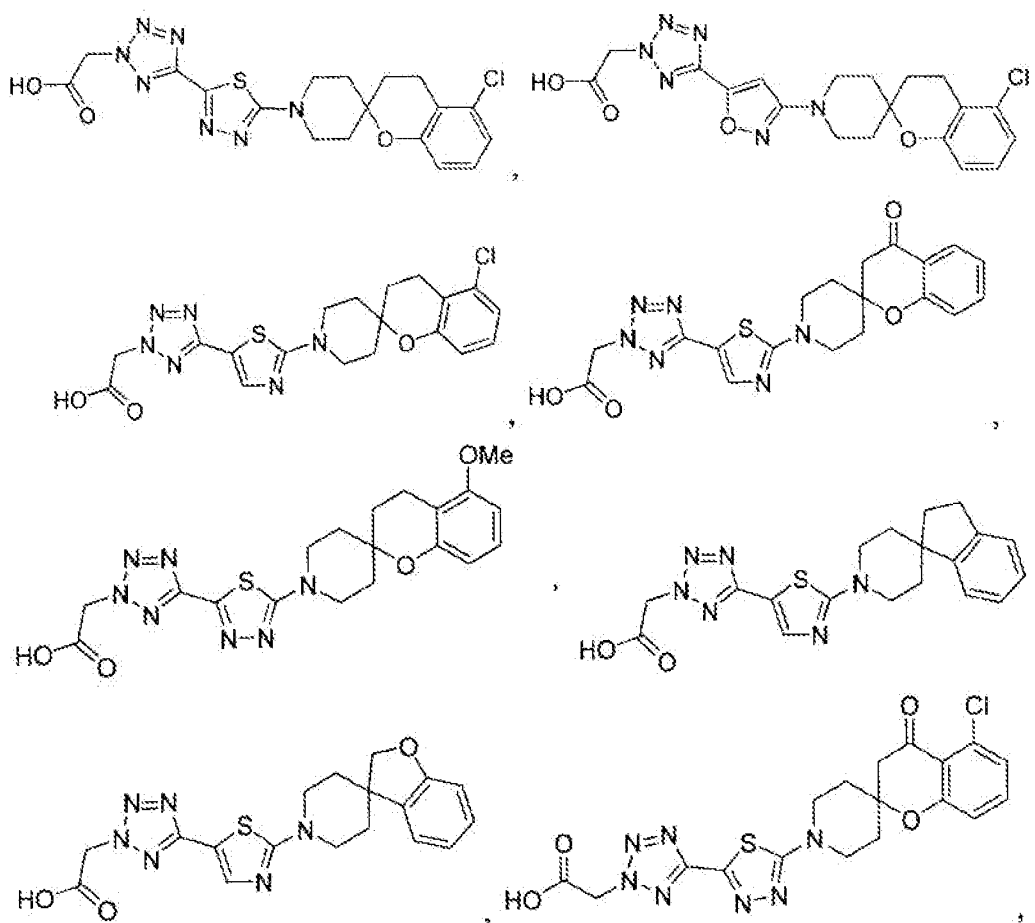


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

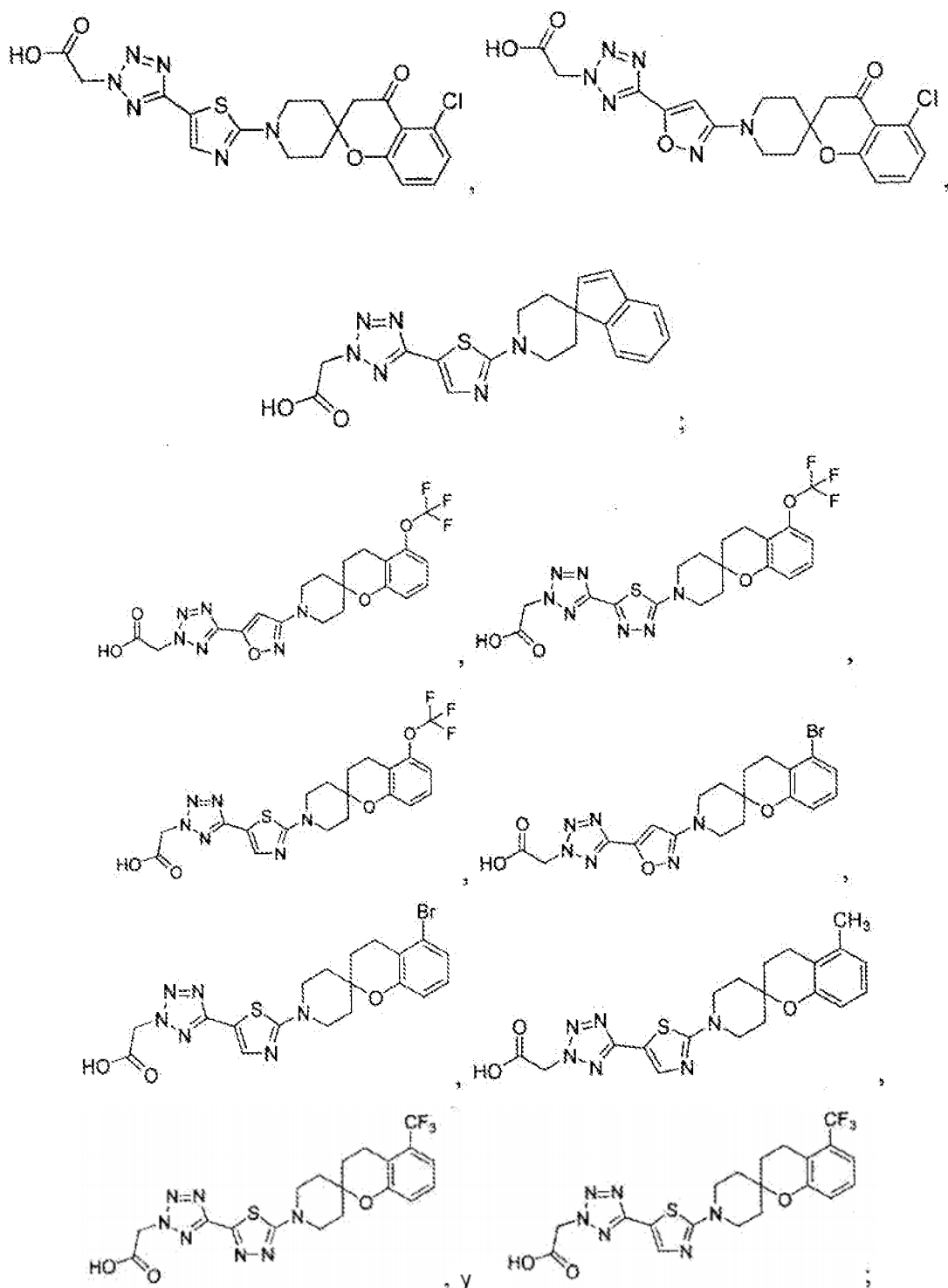
5

10. El compuesto de la reivindicación 9 en el que r es 1 o 0; s es 0 o 1; R^2 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno y oxo; y R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y $-OCH_3$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 11. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:



15



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Compuesto de la reivindicación 1 para su uso en terapia.

14. Compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de diabetes de Tipo 2, resistencia a la insulina, un trastorno lipídico, obesidad, síndrome metabólico, esteatosis hepática o esteatohepatitis no alcohólica.

15. Uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento

de diabetes de Tipo 2, resistencia a la insulina, un trastorno lipídico, obesidad, síndrome metabólico, esteatosis hepática o esteatohepatitis no alcohólica en un mamífero.