



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 375 936**

51 Int. Cl.:

**C07D 233/54** (2006.01) **C07D 249/08** (2006.01)  
**C07D 257/04** (2006.01) **C07D 263/32** (2006.01)  
**C07D 277/24** (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)  
**A61K 31/41** (2006.01) **A61K 31/4164** (2006.01)  
**A61K 31/4196** (2006.01) **A61K 31/421** (2006.01)  
**A61K 31/427** (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01) **A61P 3/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06770714 .1**

96 Fecha de presentación : **18.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1893582**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.03.2008**

54

Título: **Compuestos, sus composiciones farmacéuticas y su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos.**

30

Prioridad: **20.05.2005 US 683331 P**  
**17.05.2006 US 436732**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.03.2012**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.03.2012**

73

Titular/es: **AMGEN, Inc.**  
**Patent Operations, M/S 28-2-C**  
**One Amgen Center Drive**  
**Thousand Oaks, California 91320-1799, US**

72

Inventor/es: **Houze, Jonathan;**  
**Liu, Jiwen;**  
**Ma, Zhihua;**  
**Medina, Julio C.;**  
**Schmitt, Michael J.;**  
**Sharma, Rajiv;**  
**Sun, Ying;**  
**Wang, Yingcai y**  
**Zhu, Liusheng**

74

Agente: **Miltenyi, Peter**

ES 2 375 936 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

Compuestos, sus composiciones farmacéuticas y su uso en el tratamiento de trastornos metabólicos.

## 5 1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que pueden modular el receptor acoplado a proteína G GPR40, a composiciones que comprenden los compuestos, y a sus usos en el control de los niveles de insulina *in vivo* y en el tratamiento de estados tales como diabetes tipo II, hipertensión, cetoacidosis, obesidad, intolerancia a la glucosa, e hipercolesterolemia y trastornos relacionados asociados con niveles de glucosa, triglicéridos o lipoproteínas plasmáticas, altos o bajos de manera anómala.

## 15 2. Antecedentes de la invención

La producción de insulina es fundamental para la regulación del metabolismo de lípidos e hidratos de carbono. Los desequilibrios de insulina conducen a estados tales como diabetes mellitus tipo II, una enfermedad metabólica grave que afecta a aproximadamente el 5% de la población en sociedades occidentales y a más de 150 millones de personas en todo el mundo. La insulina se secreta por las células  $\beta$  pancreáticas en respuesta a la glucosa plasmática elevada que se aumenta por la presencia de ácidos grasos. El reconocimiento reciente de la función del receptor acoplado a proteína G GPR40 en modular la secreción de insulina ha proporcionado comprensión sobre la regulación del metabolismo de lípidos e hidratos de carbono en vertebrados, y ha proporcionado además dianas para el desarrollo de agentes terapéuticos para trastornos tales como obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular y dislipidemia.

El GPR40 es un miembro de la superfamilia de genes de receptores acoplados a proteína G ("GPCR"). Los GPCR son proteínas de membrana caracterizadas porque tienen siete dominios transmembrana putativos que responden a una variedad de moléculas mediante la activación de rutas de señalización intracelular críticas para una diversidad de funciones fisiológicas. El GPR40 se identificó por primera vez como un receptor huérfano (es decir, un receptor sin un ligando conocido) a partir de un fragmento de ADN genómico humano. Sawzdargo *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 239:543-547 (1997). El GPR40 se expresa altamente en líneas de células pancreáticas y células secretoras de insulina. La activación del GPR40 está ligada a la modulación de la familia  $G_q$  de proteínas de señalización intracelular y la inducción concomitante de niveles de calcio elevados. Se ha reconocido que los ácidos grasos sirven como ligandos para el GPR40 y que los ácidos grasos regulan la secreción de insulina a través del GPR40. Itoh *et al.*, *Nature* 422: 173-176 (2003); Briscoe *et al.*, *J. Biol. Chem.* 278:11303-11311 (2003); Kotarsky *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 301:406-410 (2003).

El documento WO 2005/086661 da a conocer composiciones útiles para modular los niveles de insulina. El documento WO 2004/041266 da a conocer un agente de control de la función del receptor GPR40 que contiene un compuesto que tiene un anillo aromático y un grupo que puede liberar un catión y que es útil como un agente promotor de la segregación de insulina o un remedio/preventivo para la diabetes. El documento WO 2004/106276 da a conocer un compuesto de anillo condensado que tiene la actividad de regular la función del receptor GPR40 y que es útil como promotor de segregación de insulina o como agente preventivo/terapéutico para la diabetes mellitus. El documento WO 01/00603 da a conocer derivados de tiazol y oxazol que son útiles como activadores selectivos de PPAR delta humano. El documento WO 03/074050 da a conocer derivados de tiazol y oxazol que modulan la actividad del PPAR. La síntesis y actividad de agonistas del GPR40 de molécula pequeña se da a conocer en Garrido *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Oxford, R.U., vol. 16, n.º 7, 1 de abril de 2006, págs. 1840-1845.

La prevalencia de la diabetes tipo II, obesidad, hipertensión, enfermedad cardiovascular y dislipidemia resalta la necesidad de nuevas terapias para tratar o prevenir de manera eficaz estos estados.

## 50 3. Sumario de la invención

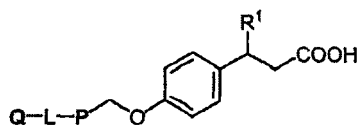
Se proporcionan en el presente documento compuestos, composiciones farmacéuticas y compuestos para su uso en el tratamiento o la prevención de un estado o trastorno tal como diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer o edema. También se proporciona el uso de tales compuestos en la preparación de medicamentos para tratar o prevenir de tales estados o trastornos.

65

## ES 2 375 936 T3

En un aspecto, la invención proporciona compuestos que tienen la fórmula I:

5



10

I

o una sal, solvato o profármacos de éster farmacéuticamente aceptables del mismo,

15

en la que

Q es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, trifluorometilo, halógeno, metoxilo, etoxilo, butoxilo o hidroxilo;

20

L es un enlace u O;

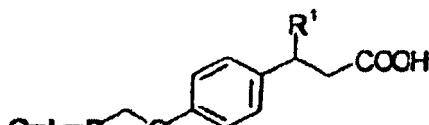
P es benceno o un tiazol opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

25

R<sup>1</sup> es un imidazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o triazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Otra realización de la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (I'):

30



35

I'

40

o una sal, solvato o profármacos de éster farmacéuticamente aceptables del mismo,

en la que

45

Q es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, trifluorometilo, halógeno, metoxilo, etoxilo, butoxilo o hidroxilo;

L es un enlace u O;

50

P es benceno o un tiazol opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>1</sup> es un oxazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que el oxazolilo opcionalmente sustituido es distinto de 5-metil-oxazol-2-ilo, un tetrazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>; y

55

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

con la condición de que cuando Q es 4-trifluorometil-fenilo, P es benceno y L es un enlace, entonces R<sup>1</sup> no es dimetilcarbamil o -C(=O)NH<sub>2</sub>, con la condición adicional de que cuando Q es 4-trifluorometil-fenilo, P es benceno y L es un enlace, entonces R<sup>1</sup> no es un tetrazolilo no sustituido.

60

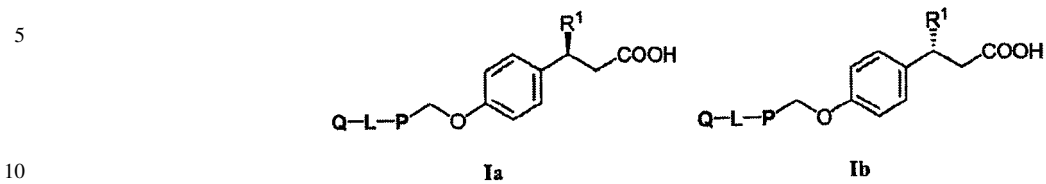
Las realizaciones preferidas se exponen en las reivindicaciones dependientes.

65

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula I proporcionado es una mezcla de enantiómeros S- y R-. En otras realizaciones, el compuesto se proporciona como el enantiómero S mientras que en otras realizaciones, el compuesto se proporciona como el enantiómero R.

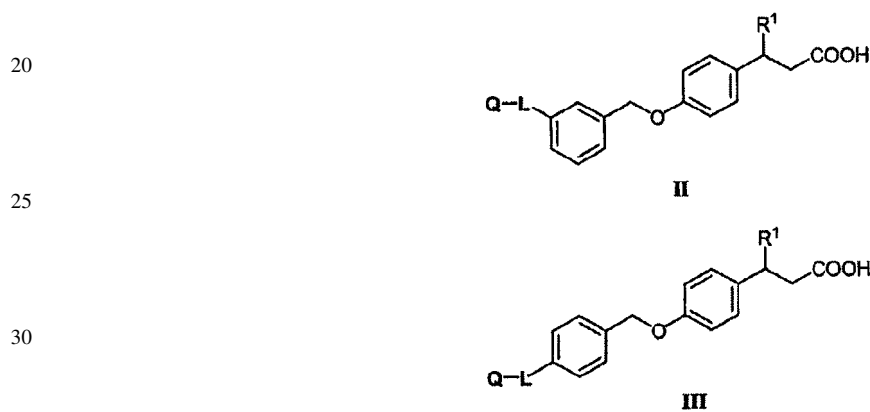
# ES 2 375 936 T3

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I proporcionado es un enantiómero estereoméricamente puro que tiene la fórmula Ia o Ib:

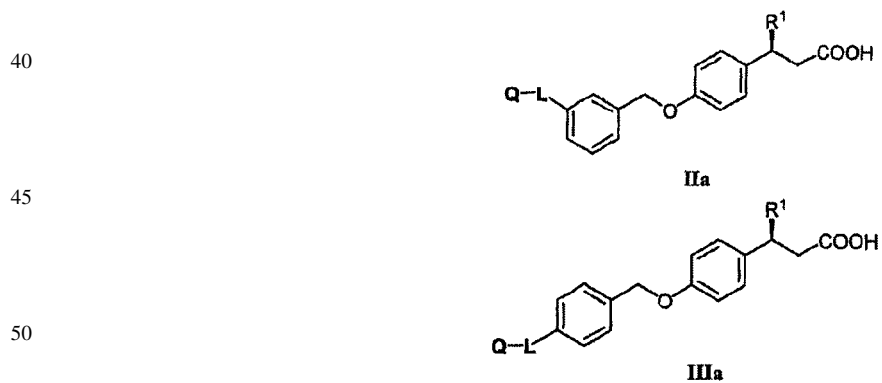


en las que Q, L, P y R<sup>1</sup> son tal como se definió anteriormente.

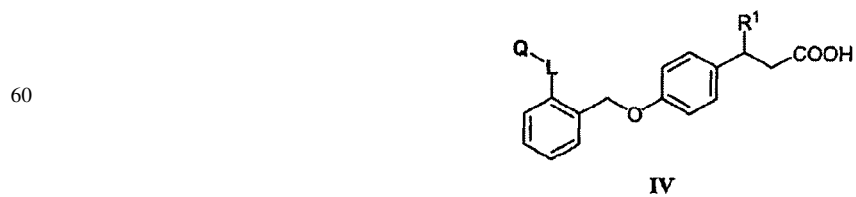
15 En determinadas realizaciones, el compuesto de la invención tiene la fórmula II o III:



35 en las que Q, L y R<sup>1</sup> son tal como se definió en la fórmula I anterior. En algunas de tales realizaciones, el compuesto tiene la fórmula IIa o IIIa:



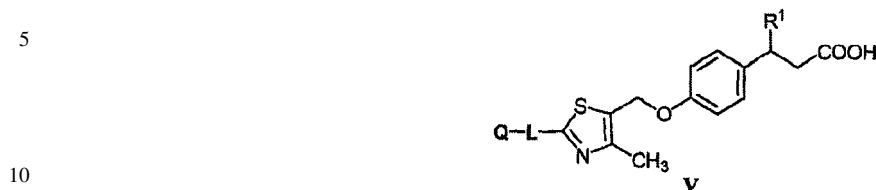
55 En determinadas realizaciones, el compuesto de la invención tiene la fórmula IV:



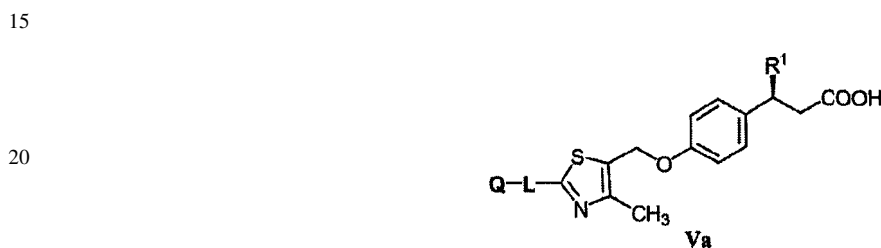
en la que Q, L y R<sup>1</sup> son tal como se definió en la fórmula I anterior.

# ES 2 375 936 T3

En determinadas realizaciones, el compuesto de la invención tiene la fórmula V:



en la que Q, L y R<sup>1</sup> son tal como se definió en la fórmula I anterior. En algunas de tales realizaciones, el compuesto tiene la fórmula Va:



25

En determinadas realizaciones, el compuesto es ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico; ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico; ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico; ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico; ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico; ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-succinámico; o ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-propiónico.

30

35 En determinadas realizaciones, el compuesto es ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-succinámico; ácido (S)-3-oxazol-2-il-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico; ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico; ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico; ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico; ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-succinámico; ácido (S)-3-oxazol-2-il-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico; ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico; ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico; o ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico.

40

45 En determinadas realizaciones, el compuesto es ácido (S)-3-oxazol-2-il-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico; ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico; ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico; ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico; ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico; ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico; ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico; ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico; ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico; ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico; ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico; ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico; ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico; ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico; ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico; ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico; ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico; ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico; ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico; ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico; ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico; ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico; ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico; ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico; ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico; ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico; o ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico.

50

55

60

65

Todavía en otras realizaciones, el compuesto es ácido (S)-N,N-dimetil-3-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-succinámico; ácido (S)-3-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-3-oxazol-2-il-propiónico; ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-propiónico; ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-propiónico; ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-propiónico; ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-succinámico; ácido (S)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico; ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-propiónico; ácido (S)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico; o ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-propiónico.

Los compuestos de la invención incluyen sales, solvatos, hidratos, tautómeros, y/o profármacos de éster farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica proporcionada comprende un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico; ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico; ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico; ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico; ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico; ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-succinámico; y ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-propiónico.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso del compuesto en la preparación de un medicamento o composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema. En algunas de tales realizaciones, la enfermedad o estado es diabetes tipo II.

En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso del compuesto, o el uso del compuesto en la preparación de un medicamento o composición farmacéutica, para modular la concentración de la insulina circulante en un sujeto.

Los compuestos de la invención pueden administrarse o usarse en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. Por tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención se administran o usan en combinación con un segundo agente terapéutico. En algunas de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico se selecciona de metformina o una tiazolidindiona. Los compuestos de la invención pueden usarse o administrarse a un sujeto antes, durante o después del segundo agente terapéutico.

Los compuestos, medicamentos y composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse a un sujeto en diversas formas. Por tanto, en un aspecto, un compuesto o composición de la invención se administra a un sujeto por vía oral, por vía parenteral o por vía tópica.

Otros objetos, características y ventajas de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción y las reivindicaciones.

#### 4. Descripción detallada de la invención

##### 4.1 Abreviaturas y definiciones

El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se establezca lo contrario, una cadena lineal o ramificada, o radical hidrocarbonado cíclico, o combinación de los mismos, que tiene el número de átomos de carbono designado (por ejemplo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> significa de uno a cuatro carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares.

Normalmente, un radical alquilo tendrá desde cero hasta tres sustituyentes, prefiriéndose aquellos grupos que tienen dos o menos sustituyentes en la presente invención. Más preferiblemente, un radical alquilo estará no sustituido o monosustituido. Lo más preferiblemente, un radical alquilo estará no sustituido.

## ES 2 375 936 T3

Tal como se usa en el presente documento, el término “estado o trastorno mediado por GPR40” y similares se refieren a un estado o trastorno caracterizado por una actividad del GPR40 inapropiada, por ejemplo, inferior o superior a lo normal. Un estado o trastorno mediado por el GPR40 puede estar mediado completa o parcialmente por una actividad del GPR40 inapropiada. Sin embargo, un estado o trastorno mediado por el GPR40 es uno en el que la modulación del GPR40 da como resultado algunos efectos en el estado o enfermedad subyacente (por ejemplo, un modulador de GPR40 da como resultado algunas mejoras en el bienestar del paciente en al menos algunos pacientes). Los ejemplos de estados y trastornos mediados por el GPR40 incluyen cáncer y trastornos metabólicos, por ejemplo, diabetes, diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, cetoacidosis, hipoglucemia, trastornos trombóticos, síndrome metabólico, síndrome X y trastornos relacionados, por ejemplo, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia y edema.

Los términos “halo” o “halógeno,” por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se establezca lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, términos tales como “haloalquilo”, pretenden incluir alquilo sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, en un número que oscila desde uno hasta  $(2m' + 1)$ , en el que  $m'$  es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término “haloalquilo ( $C_1$ - $C_4$ )” pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares. Por tanto, el término “haloalquilo” incluye monohaloalquilo (alquilo sustituido con un átomo de halógeno) y polihaloalquilo (alquilo sustituido con átomos de halógeno en un número que oscila desde dos hasta  $(2m' + 1)$  átomos de halógeno).

Los términos “modular”, “modulación” y similares se refieren a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función o actividad del GPR40 o bien directa o bien indirectamente. Los inhibidores son compuestos que, por ejemplo, se unen para, bloquear parcial o totalmente la estimulación, disminuir, evitar, retrasar la activación, inactivar, desensibilizar o regular por disminución la transducción de señales, tal como, por ejemplo, antagonistas. Los activadores son compuestos que, por ejemplo, se unen para, estimular, aumentar, facilitar, activar, potenciar la activación, sensibilizar o regular por incremento la transducción de señales, tal como agonistas por ejemplo. La modulación puede producirse *in vitro* o *in vivo*.

Los términos “prevenir”, “que previene” y “prevención”, tal como se usan en el presente documento, se refieren a un método para retrasar o impedir la aparición de un estado o enfermedad y/o los síntomas que conlleva, impidiendo que un sujeto adquiera un estado o enfermedad o reduciendo el riesgo de que un sujeto adquiera un estado o enfermedad.

El “sujeto” se define en el presente documento para incluir animales tales como mamíferos, incluyendo, pero sin limitarse a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

Los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento”, tal como se usan en el presente documento, pretenden incluir aliviar, mejorar o suprimir un estado o enfermedad y/o los síntomas que conlleva.

La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad del compuesto que provocará la respuesta médica o biológica de un tejido, sistema o sujeto que se está buscando. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas del estado o trastorno que está tratándose en un sujeto. La cantidad terapéuticamente eficaz en un sujeto variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc., del sujeto que va a tratarse.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” pretende incluir una sal del compuesto activo que se prepara con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en el compuesto descrito en el presente documento. Cuando un compuesto de la invención contiene funcionalidades relativamente ácidas, puede obtenerse una sal de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de tal compuesto con una cantidad suficiente de la base deseada, o bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando un compuesto de la invención contiene funcionalidades relativamente básicas, puede obtenerse una sal de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tal compuesto con una cantidad suficiente del ácido deseado, o bien puro o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como ácido acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginina y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácido glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.*, J. Pharm. Sci. 66:1-19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la invención contienen ambas funcionalidades básicas y ácidas que permiten a los compuestos convertirse en una sal de adición o bien de base o bien de ácido.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto se diferencia de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás, las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los propósitos de la invención.

Además de las formas de sal, la invención proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que se someten fácilmente a cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la invención. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con un reactivo químico o una enzima adecuados. Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, son más fáciles de administrar que el fármaco original. Pueden estar, por ejemplo, biodisponibles para administración oral mientras que el fármaco original no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco original. El profármaco es un compuesto de la invención que se administra como un éster (el "profármaco"), pero entonces se hidroliza metabólicamente para dar el ácido carboxílico, la entidad activa.

Tal como se usa en el presente documento, "solvato" se refiere a un compuesto de la presente invención o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

Ciertos compuestos de la invención pueden existir en múltiples formas amorfas o cristalinas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la invención y pretenden estar dentro del alcance de la invención.

Ciertos compuestos de la invención tienen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; se pretende que los racematos, enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales estén todos abarcados dentro del alcance de la invención.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, incluso más preferiblemente más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y lo más preferiblemente más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Debe observarse que si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas discontinuas o en negrita, la estructura o parte de la estructura debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de la misma.

Diversos compuestos de la invención contienen uno o más centros quirales, y pueden existir como mezclas racémicas de enantiómeros, mezclas de diastereómeros o compuestos enantiomérica u ópticamente puros. Esta invención abarca el uso de formas estereoméricamente puras de tales compuestos, así como el uso de mezclas de aquellas formas. Por ejemplo, mezclas que comprenden cantidades iguales o distintas de los enantiómeros de un compuesto particular de la invención pueden usarse en métodos y composiciones de la invención. Estos isómeros pueden sintetizarse asimétricamente o resolverse usando técnicas habituales tales como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Véanse, por ejemplo, Jacques, J., *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1997); Eliel, E. I., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, p. 268 (E.I. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, 1 N, 1972).

Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo de GPR40, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de obtención de imágenes *in vivo*. Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, ya sean radiactivas o no, estén abarcadas dentro del alcance de la invención.

#### 4.2 Realizaciones de la invención

En un aspecto, una clase de los compuestos que modulan el GPR40 se describe en el presente documento. Dependiendo del entorno biológico (por ejemplo, tipo de células, estado patológico del sujeto, etc.), estos compuestos pueden



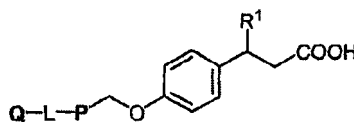
modular, por ejemplo, activar o inhibir, las acciones del GPR40. Modulando el GPR40, los compuestos se usan como agentes terapéuticos que pueden regular los niveles de insulina en un sujeto. Los compuestos se usan como agentes terapéuticos para modular enfermedades y estados que responden a la modulación del GPR40 y/o mediados por el GPR40 y/o mediados por células  $\beta$  pancreáticas. Tal como se observó anteriormente, los ejemplos de tales enfermedades y estados incluyen diabetes, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, cáncer, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, cetoacidosis, hipoglucemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, nefropatía, trastornos trombóticos, neuropatía diabética, retinopatía diabética, dermatopatía, dispepsia y edema. Adicionalmente, los compuestos son útiles para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones de estas enfermedades y trastornos (por ejemplo, diabetes tipo II, disfunción sexual, dispepsia, etcétera).

Aunque se cree que los compuestos de la invención ejercen sus efectos mediante la interacción con el GPR40, el mecanismo de acción mediante el cual actúan los compuestos no es una realización limitante de la invención.

Los compuestos contemplados por la invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos a modo de ejemplo proporcionados en el presente documento.

#### 4.2.1. Compuestos

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula I o I':



(I) o (I')

en la que Q, L, P y R<sup>1</sup> se definen a continuación.

En determinadas realizaciones, Q es un fenilo no sustituido.

En algunas realizaciones, Q es un fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, trifluorometilo, halógeno, metoxilo, etoxilo, butoxilo e hidroxilo.

En algunas realizaciones, Q es 4-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo, 4-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-metil-fenilo, 5-metil-2-butoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 4-metil-fenilo o fenilo no sustituido.

L es un enlace u O. En algunas realizaciones, L es un enlace. En otra realización L es un O.

En determinadas realizaciones, Q es un fenilo no sustituido y L es un O.

En algunas realizaciones, Q es un fenilo no sustituido y L es un enlace.

P es un benceno o un anillo de tiazol opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En algunas realizaciones, P es un benceno no sustituido o un tiazol no sustituido.

En algunas realizaciones, P es un tiazol sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En algunas de tales realizaciones, P es un tiazol con un sustituyente metilo.

R<sup>1</sup> es un oxazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo cada uno opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona de un imidazolilo opcionalmente sustituido o un triazolilo opcionalmente sustituido, es decir en algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es un grupo imidazolilo no sustituido o es un grupo triazolilo no sustituido mientras que en otras realizaciones, R<sup>1</sup> es un grupo imidazolilo o triazolilo sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En algunas realizaciones, el imidazolilo o triazolilo está sustituido con un grupo metilo. En algunas de tales realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona de 1-metil-1H-imidazol-2-ilo o 2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-ilo.

En determinadas realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona de un oxazolilo que es distinto de 5-metil-oxazol-2-ilo, un tetrazolilo o -C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>. En algunas de tales realizaciones, R<sup>1</sup> no es dimetilcarbamil o -C(=O)NH<sub>2</sub> cuando Q es 4-trifluorometil-fenilo, P es benceno y L es un enlace. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> no es un tetrazolilo no sustituido cuando Q es 4-trifluorometil-fenilo, P es benceno y L es un enlace. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es un grupo oxazolilo no sustituido o un grupo tetrazolilo no sustituido. En otras realizaciones, R<sup>1</sup> es un grupo tetrazolilo u oxazolilo sustituido que está sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En algunas de tales realizaciones, R<sup>1</sup> se selecciona de oxazol-

## ES 2 375 936 T3

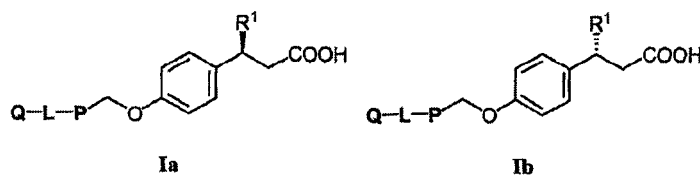
2-ilo o 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo. En otras realizaciones,  $R^1$  es grupo oxazolilo no sustituido o es un grupo tetrazolilo sustituido con metilo. En algunas realizaciones,  $R^1$  se selecciona de dimetilcarbamil, oxazol-2-ilo o 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo. En algunas realizaciones,  $R^2$  y  $R^3$  son ambos metilo.

5 Los compuestos de la invención incluyen sales, solvatos o profármacos de éster farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I que es una mezcla de los enantiómeros (S) y (R).

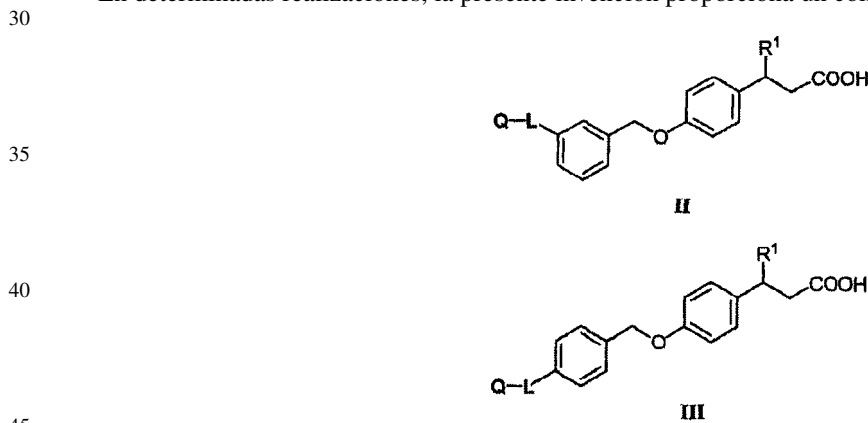
10 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I es un enantiómero (S). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el enantiómero (S) puede estar presente en un exceso enantiomérico igual o superior al 90%, al 93%, al 95% o al 97%. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula I es un enantiómero (R). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el enantiómero (R) puede estar presente en un exceso enantiomérico igual o superior al 90%, al 93%, al 95% o al 97%.

15 En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado tiene la fórmula Ia o Ib:



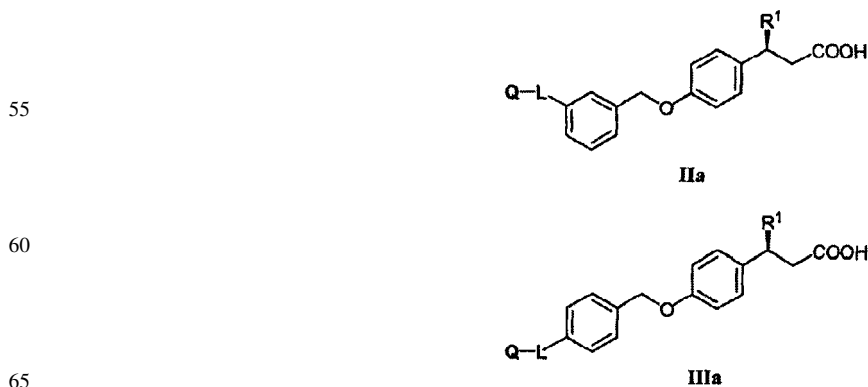
25 en las que Q, L, P y  $R^1$  se definieron en la fórmula I anterior. En algunas de tales realizaciones, el compuesto tiene la fórmula Ia.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula II o III:



45 en las que Q, L y  $R^1$  son tal como se definió anteriormente en la fórmula I.

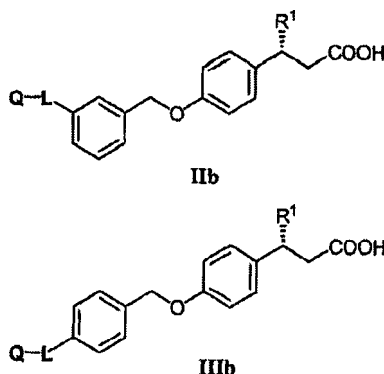
50 En algunas realizaciones, un compuesto tiene la fórmula IIa o IIIa:



en las que Q, L y  $R^1$  son tal como se definió anteriormente en la fórmula I.

## ES 2 375 936 T3

En otra realización, un compuesto tiene la fórmula IIb o IIIb:



en las que Q, L y R<sup>1</sup> son tal como se definió anteriormente en la fórmula I.

20 En determinadas realizaciones, el compuesto se selecciona de

ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-succinámico,

25 ácido (S)-3-oxazol-2-il-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico,

ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico,

30 ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico, y

ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de

ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico y

40 ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En otras realizaciones, el compuesto se selecciona de

ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-succinámico,

ácido (S)-3-oxazol-2-il-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico y

50 ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de

ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-succinámico,

60 ácido (S)-3-oxazol-2-il-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico,

ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico,

ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico y

65 ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

## ES 2 375 936 T3

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de

ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico y

5 ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de

ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico;

15 ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico;

ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico; y

ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico;

20 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de

25 ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-succinámico,

ácido (S)-3-oxazol-2-il-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico, y

30 ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de

35 ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-succinámico;

ácido (S)-3-oxazol-2-il-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico;

40 ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico;

ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-succinámico;

45 ácido (S)-3-oxazol-2-il-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico; y

ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de

ácido (S)-3-oxazol-2-il-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

55 ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

60 ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico,

ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico,

65 ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico,

ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico,

## ES 2 375 936 T3

ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico,  
ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico,  
5 ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico,  
ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico,  
10 ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico,  
ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico,  
ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico,  
15 ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico,  
ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico,  
20 ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico,  
ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico,  
ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico,  
25 ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico,  
ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico,  
30 ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico,  
ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico,  
ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico,  
35 ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico,  
ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico,  
40 ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico, y  
ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico,  
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de

ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,  
50 ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,  
ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico,  
ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico,  
55 ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico,  
ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico,  
60 ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico,  
ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico,  
ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico,  
65 ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico,  
ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico, y

## ES 2 375 936 T3

ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico,  
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de

ácido (S)-3-oxazol-2-il-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

10 ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico,

ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico,

ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico,

15 ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico,

ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico,

20 ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico,

ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico,

ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico,

25 ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico,

ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico,

30 ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico,

ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico,

ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico,

35 ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico,

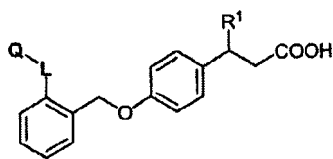
ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico, y

40 ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinadas realizaciones, el compuesto de la invención tiene la fórmula IV:

45



IV

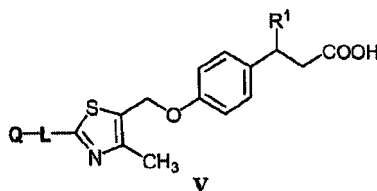
50

en la que Q, L y R<sup>1</sup> son tal como se definió en la fórmula I anterior.

55

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula V:

60



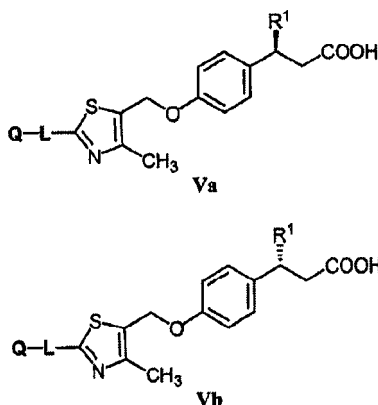
V

65

en la que Q, L y R<sup>1</sup> se definen en la fórmula I anterior.

## ES 2 375 936 T3

En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado tiene la fórmula Va o Vb:



en las que Q, L y R<sup>1</sup> se definen en la fórmula I anterior. En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula Va.

25 En determinadas realizaciones, el compuesto se selecciona de

ácido (S)-N,N-dimetil-3-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-succinámico;

30 ácido (S)-3-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-3-oxazol-2-il-propiónico;

ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-propiónico;

35 ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-propiónico;

40 ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-propiónico;

ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-succinámico;

ácido (S)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico;

45 ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-propiónico;

ácido (S)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico; y

50 ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-propiónico; o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinadas realizaciones, el compuesto se selecciona de

55 ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-propiónico;

60 ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-propiónico;

ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-propiónico; y

65 ácido (S)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico; o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

## ES 2 375 936 T3

En determinadas realizaciones, el compuesto se selecciona de

ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil]-succinámico;

5 ácido (S)-3-[4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico;

ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil]-propiónico;

10 ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-succinámico;

ácido (S)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico; y

15 ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-propiónico; o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

### 4.2.2 Preparación de los compuestos

20

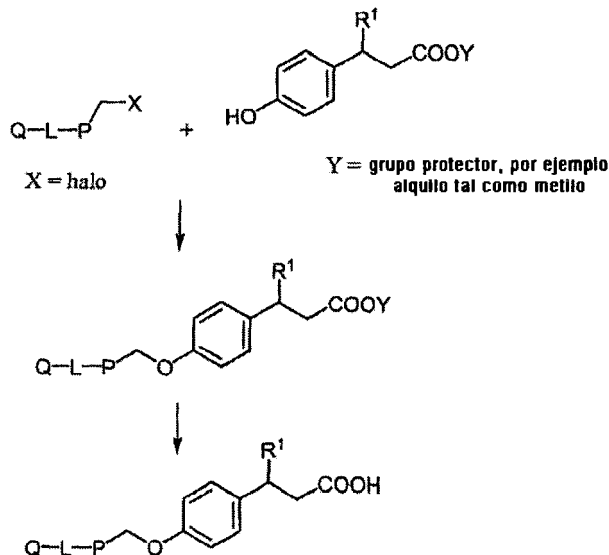
Los compuestos de la invención pueden prepararse usando una variedad de técnicas sintéticas o semisintéticas. Los ejemplos en la sección 5 a continuación proporcionan una variedad de rutas de síntesis para los compuestos proporcionados en el presente documento. Un esquema general para la preparación de los compuestos de la fórmula I se presenta en el Esquema 1. Las condiciones para sintetizar el éster intermedio y convertirlo en un ácido carboxílico se encuentran en todos los ejemplos en el presente documento. Los materiales de partida apropiados pueden prepararse mediante técnicas conocidas o evidentes para los expertos en la técnica o los materiales de partida pueden estar disponibles comercialmente.

25

30

Esquema 1

35



40

45

50

55

Un experto en la técnica entenderá que las rutas sintéticas pueden modificarse para usar materiales de partida diferentes o reactivos alternativos y que ajustes adecuados en las condiciones (por ejemplo, temperaturas, disolventes, etc.) pueden realizarse para lograr las transformaciones deseadas. Adicionalmente, un experto en la técnica reconocerá que los grupos protectores pueden ser necesarios para la preparación de determinados compuestos y será consciente de las condiciones compatibles con un grupo protector seleccionado. Los grupos protectores adecuados son conocidos para los expertos en la técnica. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen, por ejemplo, aquellos expuestos en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, N. Y., (3ª Edición, 1999). Por consiguiente, los métodos a modo de ejemplo y los ejemplos descritos en el presente documento son ilustrativos de la presente invención y no deben interpretarse como limitativos del alcance del mismo.

65



## ES 2 375 936 T3

### 4.2.3 Composiciones

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas adecuadas para uso farmacéutico que comprenden uno o más compuestos de la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 El término “composición” tal como se usa en el presente documento pretende abarcar un producto que comprende los componentes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indican), así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas. Con “farmacéuticamente aceptables” quiere decirse que el portador o excipiente es compatible con los otros componentes de la formulación y no es perjudicial para el receptor del mismo.

En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, V, Va o Vb.

15 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico;

20 ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico;

ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico;

25 ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico;

ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico;

ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-succinámico; y

30 ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-propiónico

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico;

40 ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico; y

ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

50 ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico;

ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico;

55 ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-succinámico; y

ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-propiónico

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

La composición de la formulación puede mejorar una o más propiedades farmacocinéticas (por ejemplo, biodisponibilidad oral, permeabilidad de la membrana) de un compuesto de la invención (denominado en el presente documento como principio activo).

65 Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse convenientemente en una forma farmacéutica unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el principio activo en asociación con el portador que constituye uno o más componentes auxiliares. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo

## ES 2 375 936 T3

el principio activo de manera uniforme e íntima en asociación con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido, o ambos, y entonces, si es necesario, conformar el producto para dar la formulación deseada. En la composición farmacéutica se incluye el compuesto activo objeto en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de las enfermedades.

5

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones oleosas o acuosas, gránulos o polvos dispersables, emulsiones, cápsulas blandas o duras, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente agradables y elegantes. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con otros 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 de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación, 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 no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en las patentes estadounidense n.ºs 4.256.108; 4.160.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para controlar la liberación.

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

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de las suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes humectantes o dispersantes pueden ser un fosfátido que se produce de manera natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal 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-sorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio 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 oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y los agentes aromatizantes pueden añadirse para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse 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 principio activo en mezcla con un agente humectante o dispersante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes humectantes o dispersantes y agentes de suspensión adecuados se muestran a modo de ejemplo mediante aquéllos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de agua en aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen de manera natural, por ejemplo goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación de los ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno-sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes aromatizantes y edulcorantes.

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

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión oleaginoso o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando los agentes humectantes o dispersantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un disolvente o diluyente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, solución de Ringer y disolución de cloruro sódico isotónica. Además, aceites fijos, estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico se usan en la preparación de los inyectables.

Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a temperatura rectal y por tanto se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, vaselinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la invención. Tal como se usa en el presente documento, la aplicación tópica también pretende incluir el uso de enjuagues y gargarismos.

Además de los excipientes y portadores descritos anteriormente, pueden usarse excipientes y portadores farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la técnica para preparar composiciones usando los compuestos de la presente invención. Tales excipientes y portadores se describen, por ejemplo, en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991) y otros textos relacionados de este tipo.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos, tal como se observa en el presente documento, útiles en el tratamiento de diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.

#### 4.2.4 Usos

En otro aspecto, la invención proporciona el uso del compuesto en la preparación de un medicamento o composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema. En algunas de tales realizaciones, la enfermedad o estado es diabetes tipo II.

En determinadas realizaciones, la enfermedad o estado es diabetes tipo II.

En algunas realizaciones, la enfermedad o estado es obesidad.

En algunas realizaciones, la enfermedad o estado es hipertensión.

En algunas realizaciones de administrar el compuesto o composición de la invención, el compuesto o composición se administra por vía oral.

En otras realizaciones, el compuesto o composición se administra por vía parenteral.

En otras realizaciones, el compuesto o composición se administra en combinación con un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico puede administrarse antes, durante o después de administrar el compuesto o composición de la invención.

En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un agente de sensibilización de insulina, tal como, por ejemplo, metformina o una tiazolidindiona.

Dependiendo de la enfermedad que va a tratarse y el estado del sujeto, los compuestos de la invención pueden administrarse mediante vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, infusión o inyección intracisternal, implante o inyección subcutánea), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica, local) y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones farmacéuticas unitarias adecuadas que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales apropiados para cada vía de administración. La invención también contempla la administración de los compuestos de la invención en una formulación de liberación retardada, en la que el principio activo se libera a lo largo de un periodo de tiempo definido.

## ES 2 375 936 T3

En el tratamiento o la prevención de diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema, un nivel de dosificación apropiado será en general aproximadamente de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día que puede administrarse en dosis únicas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día; más preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser aproximadamente de 0,01 a 25 mg/kg por día, aproximadamente de 0,05 a 10 mg/kg por día o aproximadamente de 0,1 a 5 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5 o de 0,5 a 5,0 mg/kg por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 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 miligramos del principio activo el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a tratarse. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una o dos veces por día.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular puede variar y dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, género, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad del estado particular y el huésped sometido a terapia.

Los compuestos de la invención pueden combinarse o usarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, prevención, supresión o mejora de las enfermedades o estados para los que son útiles los compuestos de la invención, incluyendo diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema. Tales otros agentes, o fármacos, pueden administrarse, mediante una vía y en una cantidad usada comúnmente para los mismos, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la invención. Cuando un compuesto de la invención se usa contemporáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto de la invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención aquéllas que también contienen uno o más de otros principios activos o agentes terapéuticos, además del compuesto de la invención.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con un segundo agente terapéutico tal como los descritos en el presente documento. Por tanto, en algunas realizaciones, se proporcionan composiciones terapéuticas que incluyen un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un sujeto con una enfermedad o estado modulado por el GPR40. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones terapéuticas que incluyen un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento profiláctico de un sujeto que corre el riesgo de padecer una enfermedad o estado modulado por el GPR40. En algunas de tales realizaciones, los componentes se proporcionan como una composición simple. En otras realizaciones, el compuesto y el segundo agente terapéutico se proporcionan por separado como partes de un kit.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de la invención, o bien administrarse por separado o bien en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero no se limitan a: (a) agentes que reducen el colesterol tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras estatinas), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), vitamina B<sub>3</sub> (también conocida como ácido nicotínico o niacina), vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina), vitamina B<sub>12</sub> (cianocobalamina), derivados del ácido fibrótico (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benza fibrato), probucol, nitroglicerina, e inhibidores de absorción de colesterol (por ejemplo, beta-sitosterol e inhibidores de acil-CoA-colesterol aciltransferasa (ACAT) tales como melinamida), inhibidores de HMG-CoA sintasa, inhibidores de escualeno epoxidasa e inhibidores de escualeno sintetasa; (b) agentes antitromboticos, tales como agentes trombolíticos (por ejemplo, estreptocinasa, alteplasa, anistreplasa y reteplasa), derivados de heparina, hirudina y warfarina,  $\beta$ -bloqueantes (por ejemplo, atenolol), agonistas  $\beta$ -adrenérgicos (por ejemplo, isoproterenol), Inhibidores de la ECA y vasodiladores (por ejemplo, nitroprusiato de sodio, clorhidrato de nicardipina, nitroglicerina y enalaprilato); y (c) agentes antidiabéticos tales como insulina y miméticos de la insulina, sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, meglitinida), biguanidas, por ejemplo, metformina (Glucophage<sup>®</sup>), inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (acarbose), sensibilizadores de insulina, por ejemplo, compuestos de tiazolidinona, rosiglitazona (Avandia<sup>®</sup>), troglitazona (Rezulin<sup>®</sup>), ciglitazona, pioglitazona (Actos<sup>®</sup>) y englitazona, inhibidores de la DPP-IV, por ejemplo, vildagliptina (Galvus<sup>®</sup>), sitagliptina (Januvia<sup>™</sup>) y análogos del GLP-I, por ejemplo, exenatida (Byetta<sup>®</sup>). En algunas realizaciones, un compuesto de la invención puede administrarse junto con un inhibidor de DPP-IV o un análogo de GLP-I.

La razón en peso del compuesto de la invención con respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada componente. Generalmente se usará una dosis eficaz de cada uno. Las combinaciones de un compuesto de la invención y otros principios activos también estarán generalmente dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, deberá usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

## ES 2 375 936 T3

En aún otro aspecto, la invención proporciona el uso del compuesto en la preparación de un medicamento o composición farmacéutica, para modular la concentración de insulina circundante en un sujeto. En algunas de tales realizaciones, la concentración de insulina se aumenta mientras que en otras realizaciones la concentración de insulina se reduce después de administrar un medicamento de este tipo a un sujeto.

5

### 5. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no pretenden limitar el alcance de la invención. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden modificarse para producir resultados esencialmente similares.

A menos que se establezca lo contrario, se obtuvieron todos los compuestos de fuentes comerciales o se prepararon usando los métodos y procedimientos experimentales descritos en el presente documento. También se exponen diversos procedimientos en la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 2006/0004012. Las siguientes abreviaturas se usan para referirse a diversos reactivos, disolventes, procedimientos experimentales o técnicas analíticas que se describen en los ejemplos:

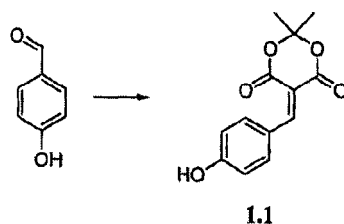
20	DCM	Diclorometano
	DMF	N,N-Dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
25	ESI	Ionización por electrospray
	EtOAc	Acetato de etilo
	EtOH	Etanol
30	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	MeOH	Metanol
35	EM	Espectrometría de masas
	RMN	Resonancia magnética nuclear
40	i-PrOH	i-Propanol
	n-PrOH	n-Propanol
	PCC	Clorocromato de piridinio
45	t-BuOH	t-Butanol
	THF	Tetrahidrofurano
50	TFA	Ácido trifluoroacético

#### 5.1 Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la preparación del éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico (1).

55

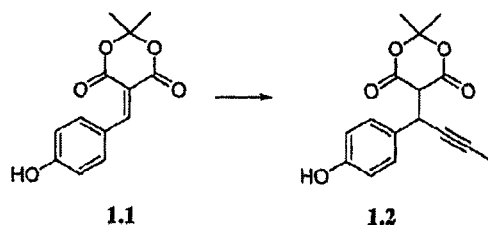
60



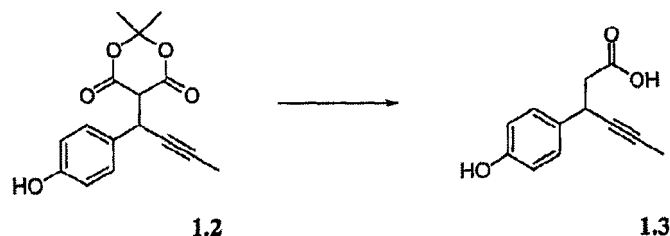
65

## ES 2 375 936 T3

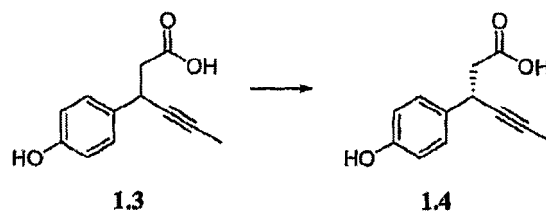
5-*(4-Hidroxibenciliden)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona* (1.1). Se lleva a cabo la condensación con ácido de Meldrum según el método de Bigi *et. al.*, Tetrahedron Lett. 42:5203-5205 (2001). Se cargó un matraz con forma de pera de 2 l con 4-hidroxibenzaldehído (50 g, 409 mmol) y agua (400 ml). Se colocó el matraz en un baño de agua a 75°C y se añadió ácido de Meldrum (62 g, 430 mmol) como una suspensión en 400 ml de agua. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas y se enfrió en un baño de hielo durante 2 horas. Se recogió por filtración el producto y se enjuagó con agua fría. Después de secar meticulosamente, se obtuvieron 95 g del aducto 1,1 como un polvo amarillo fino. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,75 (s a, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,24 (d, 2H, J=10 Hz); 6,98 (d, 2H, J=10 Hz); 1,76 (s, 6H). EM ESI (pos.) m/e: 519,0 (2 M + Na).



(+/-)-5-[1-(4-Hidroxifenil)-but-2-inil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (1.2). Se colocó un matraz de 3 bocas de 3 l secado en horno, equipado con agitador mecánico, entrada de nitrógeno y salida de nitrógeno en un baño de agua a temperatura ambiente. Después de purgar con nitrógeno durante 20 minutos, se añadió una disolución de bromuro de 1-propinilmagnesio en THF (0,5 N, 600 ml) mediante una cánula. En un matraz de fondo redondo de 500 ml lavado con nitrógeno y secado en horno separado, se disolvió el compuesto 1,1 (35 g, 142 mmol) en THF anhidro (350 ml) con calentamiento suave. Se añadió la disolución de 1,1 a lo largo de 15 minutos. A lo largo del transcurso de la adición, la mezcla de reacción cambió a una suspensión amarilla, espesa. Después de completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos y se extinguió con NH<sub>4</sub>Cl acuoso (0,6 N, 750 ml) y se diluyó con hexanos (800 ml). Se separaron las capas y se desechó la fase orgánica. Se acidificó la fase acuosa hasta pH 2 con KHSO<sub>4</sub> acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 400 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera saturada, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un sólido amarillo claro (37 g). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) δ 8,26 (s, 1H); 7,39 (d, 2H, J=8,5 Hz); 6,76 (d, 2H, J=8,4 Hz); 4,73 (s a, 1H); 4,46 (d, 1H, J=2,4 Hz); 1,82 (s, 3H); 1,81 (s, 3H); 1,64 (s, 3H). EM ESI (pos.) m/e: 599,0 (2 M + Na).



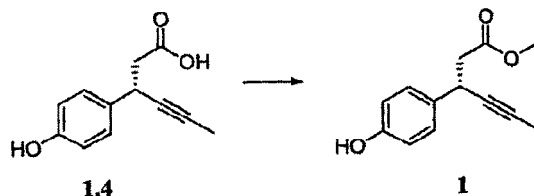
Ácido (+/-)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (1.3). Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 l con el compuesto 1,2 (37 g), dietil cetona (160 ml) y agua (80 ml). Se calentó hasta reflujo la suspensión durante 48 horas. Después de enfriar, se saturó la fase acuosa con NaCl(s) y se separó. Se secó la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un aceite marrón claro que se cristalizó en EtOAc:hexanos (1:2) caliente. Después de recoger y secar, se obtuvo el producto como un polvo blanquecino (20,3 g). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12,2 (s, 1H); 9,27 (s, 1H); 7,12 (d, 2H, J=8,5 Hz); 6,67 (d, 2H, J=8,6 Hz); 3,87 (m, 1H); 2,54 (m, 2H); 1,82 (d, 3H, J=2,4 Hz). EM ESI (pos.) m/e: 205,1 (M + H); 227,1 (M + Na).



Ácido (3S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (1.4). Se cargó un matraz de fondo redondo de 5 l con el compuesto 1,3 (66,4 g, 325 mmol) e i-PrOH (1 l) y se calentó hasta 70°C. Se disolvió (1S, 2R)-1-amino-2-indanol (46,1 g, 309 mmol) en i-PrOH (1 l) con calentamiento suave. Se añadió la disolución de amina al ácido carboxílico disuelto y se permitió que la disolución resultante se enfriara hasta temperatura ambiente. Después de 16 horas, se recogieron y se secaron los cristales. Se volvió a suspender la sal en 2 l de i-PrOH y se disolvió mediante calentamiento hasta reflujo.

## ES 2 375 936 T3

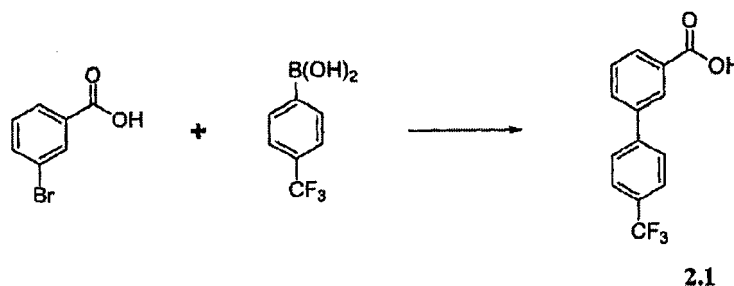
Después de permitir que se enfriara hasta temperatura ambiente, se recogió la sal después de 16 horas. Se descompuso una pequeña muestra de la sal con ácido acuoso y se analizó el ácido carboxílico libre mediante HPLC quiral (columna ChiralPAK AD-H de Daicel, eluyente: TFA al 0,1% en hexanos:i-PrOH 90:10) y se encontró que tenía el 75% de ee. Se volvió a suspender la sal en 1,5 l de i-PrOH y se disolvió mediante calentamiento hasta reflujo. Después de permitir que se enfriara hasta temperatura ambiente, se recogió la sal después de 16 horas. Se encontró que este material tenía el 96% de ee mediante HPLC quiral. Se suspendió este material en EtOAc (300 ml) y agua (100 ml). Se añadió KHSO<sub>4</sub> acuoso saturado (100 ml) con mezclado vigoroso. Después de obtener dos fases claras, se separaron las fases y se extrajeron la fase acuosa con EtOAc (100 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera saturada, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentraron para dar un aceite amarillo claro que cristalizó al secarlo a vacío. Se obtuvo el compuesto 1,4 como un sólido blanquecino (23,5 g).



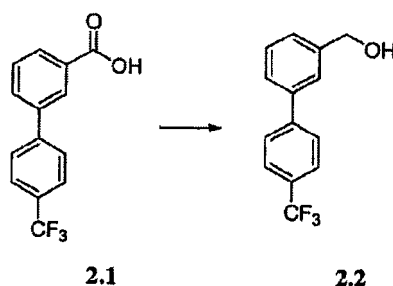
*Éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxifenil)-hex-4-inoico (1)*. Se disolvió el fenol 1.4 (23,5 g, 115 mmol) en acetona (230 ml) y se trató con KHCO<sub>3</sub> (11,5 g, 115 mmol). Después de 15 minutos, se añadió yoduro de metilo (5 ml, 80 mmol), y se agitó la reacción a 40°C durante 14 horas. Se añadió una parte adicional de yoduro de metilo (3 ml, 48 mmol) y se continuó con el calentamiento durante 24 horas. Se retiraron las sales de potasio mediante filtración y se enjuagaron meticulosamente con acetona. Se concentró el filtrado para dar un aceite que se filtró a través de un tapón de 1 cm de gel de sílice. La elución con MeOH al 2,5% en DCM seguida por una concentración proporcionó fenol 1 (21,5 g) como un aceite amarillo claro. <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>) δ 8,2 (s a, 1H); 7,20 (d, 2H, J=9,5 Hz); 6,77 (d, 2H, J=9,0 Hz); 3,98 (m, 1H); 3,60 (s, 3H); 2,65 (m, 2H); 1,78 (d, 3H, J=2,5 Hz). EM ESI (pos.) m/e: 219,1 (M + H); 241,1 (M + Na).

### 5.2 Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la preparación de la sal de sodio del ácido (3S)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (2,4).

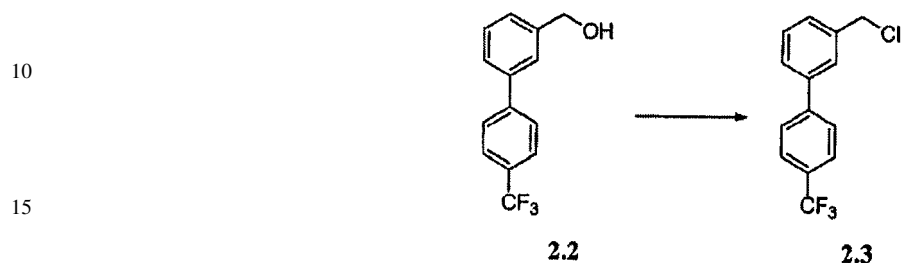


*Ácido 3-(4-trifluorometilfenil)-benzoico (2.1)*. Se llevó a cabo el acoplamiento de Suzuki según el método de Dyer *et al.* (2001) Tetrahedron Letters 42:1765-1767. Se suspendieron ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (15 g, 78,7 mmol) y ácido 3-bromobenzoico (15,1 g, 75 mmol) disponibles comercialmente en i-PrOH:agua (1:4, 72 ml). Se añadió Pd al 10%/C (1,5 g) seguido por Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso (39 ml, 20% en peso). Se calentó la mezcla resultante a 70°C durante 4 horas. Se filtró el precipitado y se enjuagó con una disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuosa al 20%. Se diluyó el filtrado con agua y se acidificó hasta pH=2. Se filtró el sólido blanco y secó a vacío para proporcionar 2.1 (19,69 g).



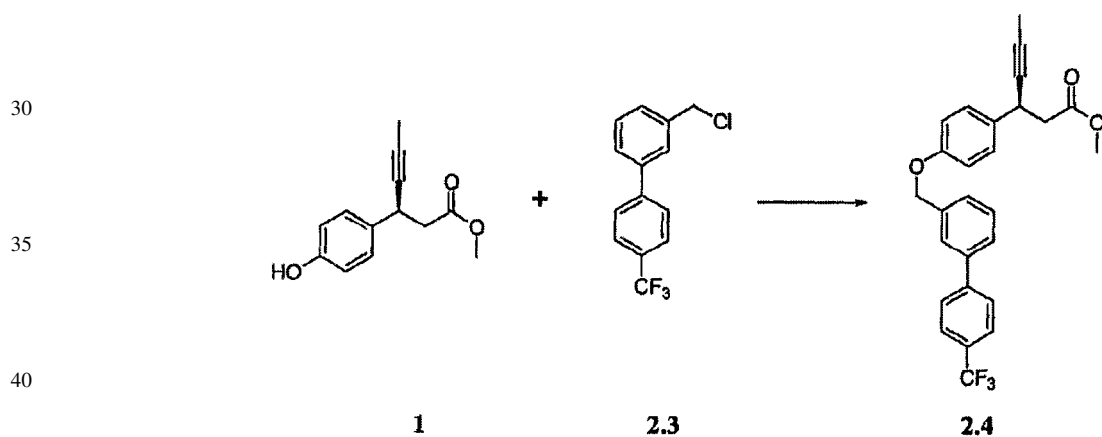
## ES 2 375 936 T3

5 *Alcohol 3-(4-trifluorometilfenil)-bencílico (2.2)*. Se añadió gota a gota ácido carboxílico 2.1 (13,3 g, 50 mmol) en THF anhidro (100 ml) a LiAlH<sub>4</sub> (2,9 g, 75 mmol) en THF anhidro (150 ml) a 0°C durante 30 minutos. Se calentó lentamente la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se extinguió lentamente la reacción con agua (2,9 ml) a 0°C, disolución acuosa de NaOH al 15% (2,9 ml) y otra parte de agua (8,7 ml). Se secó la mezcla sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar 2.2 como un sólido blanco (11,9 g).



20 *Cloruro de 3-(4-trifluorometilfenil)-bencilo (2.3)*. Se disolvió el alcohol 2.2 (15 g, 59,5 mmol) en DCM anhidro (100 ml). Se añadió gota a gota lentamente cloruro de tionilo (10 ml) a la disolución anterior. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se extrajo el disolvente orgánico a vacío. Se cromatografió el residuo (SiO<sub>2</sub> gel 60, eluido con DCM al 20% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado 2.3 y se concentraron para dar un sólido blanco (14,0 g). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,73 (4H, s); 7,65 (1H, s); 7,58 (1H, s); 7,52-7,28 (2H, m); 4,69 (2H, s).

25

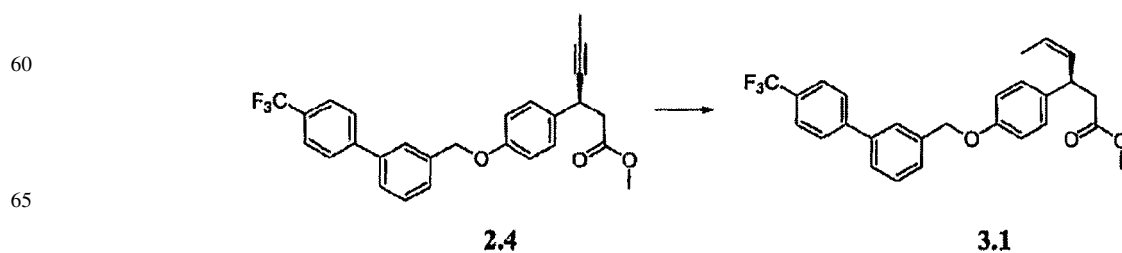


45 *Éster metílico del ácido (3S)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-hex-4-inoico (2.4)*. Se disolvieron cloruro de bencilo 2.3 (28,0 g, 103 mmol) y fenol 1 (21,5 g, 98 mmol) en acetona (150 ml) y se trataron con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39,9 g, 122 mmol). Se agitó la reacción a 50°C durante 16 horas, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo pálido que se cromatografió (gel de sílice, DCM a del 33% al 66% en hexanos). Se concentró el eluyente que contenía el compuesto 2,4 para dar un aceite incoloro (40,0 g).

50

### 5.3 Ejemplo 3

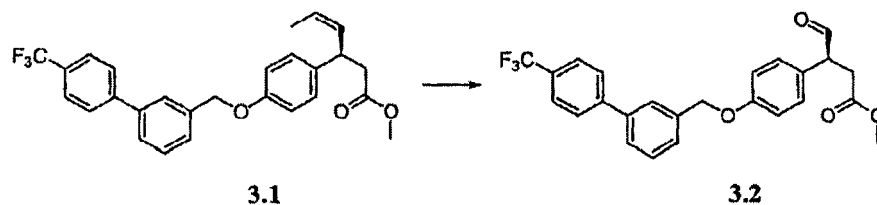
55 Este ejemplo ilustra la preparación de ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-sucinámico (3).



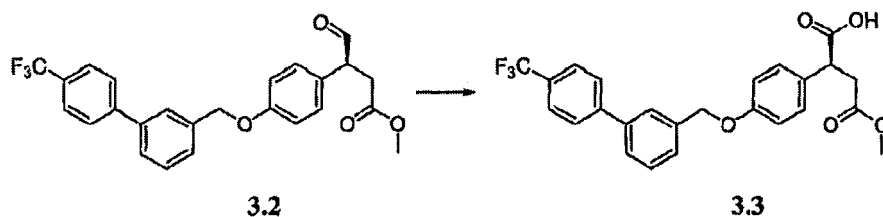


## ES 2 375 936 T3

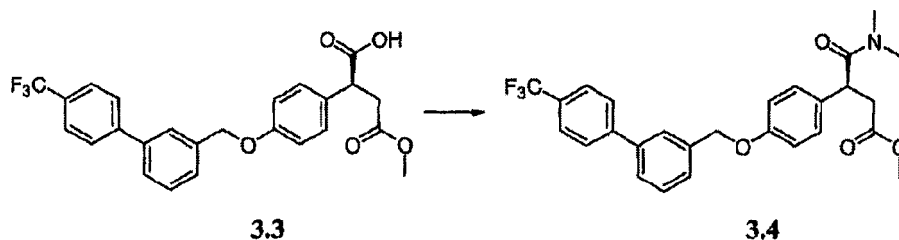
**Éster metílico (3.1).** Se disolvió el compuesto 2.4 (5,5 g, 12,16 mmol) en 100 ml de EtOAc y se añadió quinolina (2 ml, 1,093 g/ml, 16,93 mmol) y se burbujeó nitrógeno a través de la disolución durante 5 minutos. Se añadieron 500 mg de catalizador de Lindlar y se acopló un balón de hidrógeno. Después de 8 horas, se filtró la mezcla a través de un tapón de sílice con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con HCl 2 N (ac.) (2 x 50 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac.) (1 x 50 ml), salmuera (1 x 50 ml) y se secó con MgSO<sub>4</sub>. Se filtró la fase orgánica y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el material en sílice con EtOAc al 10%/hexano para proporcionar 3.1 (5,1 g, 11,22 mmol) como un aceite incoloro. EM ESI (pos.) m/e: 455,0 (M+H)<sup>+</sup>.



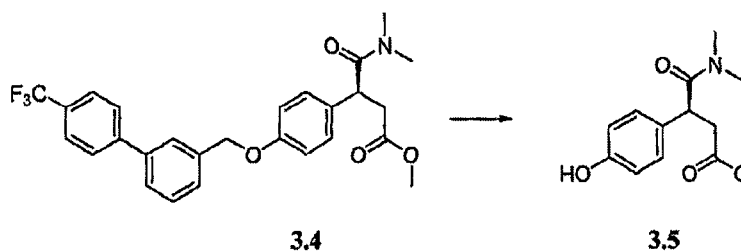
**Aldehído (3.2).** Se disolvió el alqueno 3.1 (5,1 g, 11,22 mmol) en 100 ml de 4:1 (1,2-dioxano/agua) y se añadió 2,6-lutidina (2,61 ml, 0,920 g/ml, 22,44 mmol). Luego, se añadió gota a gota 1,2 g de OsO<sub>4</sub> al 3,4% en disolución de tBuOH (0,22 mmol) a lo largo de 5 minutos. Se añadió NaIO<sub>4</sub> (9,6 g, 44,88 mmol) en 25 ml de agua. La temperatura de reacción interna no subió por encima de 30°C. Después de 8 horas a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con 500 ml de DCM, se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con HCl<sub>(ac.)</sub> 0,5 M (2 x 50 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac.) (1 x 50 ml), sulfito de sodio al 5% (ac.) (1 x 50 ml) y salmuera. Se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida en sílice con EtOAc al 30%/hexanos para proporcionar 3.2 (4,0 g, 9,09 mmol) como un aceite amarillo. EM ESI (pos.) m/e: 443,4 (M+H)<sup>+</sup>.



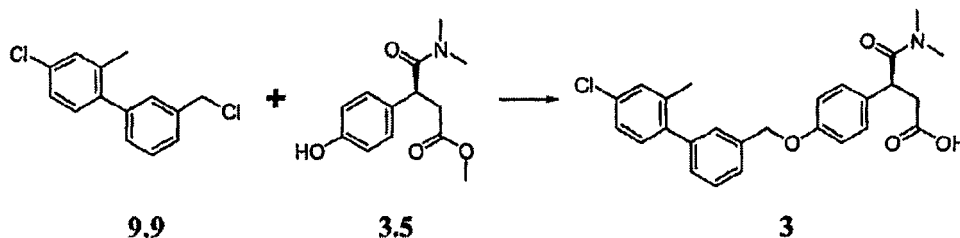
**Ácido (3.3).** Se disolvió el aldehído 3.2 (2,32 g, 5,25 mmol) en 20 ml de acetonitrilo. A esto se le añadió KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (178 mg, 1,31 mmol) en 5 ml de agua. Se enfrió la disolución hasta -5°C y se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (ac.) (714 mg, 6,30 mmol). Se disolvió NaClO<sub>2</sub> (712 mg, 7,88 mmol) en 5 ml de agua y se añadió por medio de una bomba de jeringa durante 3 horas mientras se mantenía a una temperatura por debajo de 0°C. Después de la adición de la disolución de NaClO<sub>2</sub>, se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadieron 300 ml de DCM y se ajustó el pH de la fase acuosa a 2 con HCl 2 N (ac.). Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 100 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con sulfito de sodio al 5% (ac.) (1 x 50 ml) y salmuera. Se secó la fase orgánica con NaSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo en sílice con EtOAc al 50%/hexanos para proporcionar 3.3 (2,12 g, 4,62 mmol) como un aceite incoloro. EM ESI (pos.) m/e: 459,3 (M+H)<sup>+</sup>.



**Dietilamida (3.4).** Se disolvió el ácido 3.3 (3,5 g, 7,64 mmol) en 50 ml de DCM. A esta mezcla se le añadió 1-hidroxibenzotriazol hidratado (2,17 g, 16,04 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbonodiimida (2,93 g, 15,28 mmol) y dimetilamina 2 M en THF (7,7 ml, 15,28 mmol). Se agitó la reacción durante 8 horas y se diluyó con 400 ml de EtOAc. Se lavó la fase orgánica con HCl<sub>(ac.)</sub> 2 N (2 x 50 ml), NaHCO<sub>3(ac.)</sub> (1 x 50 ml), salmuera (1 x 50 ml) y se secó con MgSO<sub>4</sub> y se filtró. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida a través de sílice con EtOAc al 15%/DCM. Se concentraron las fracciones combinadas a presión reducida para proporcionar 3.4 (3,4 g, 7,03 mmol) como un aceite incoloro.



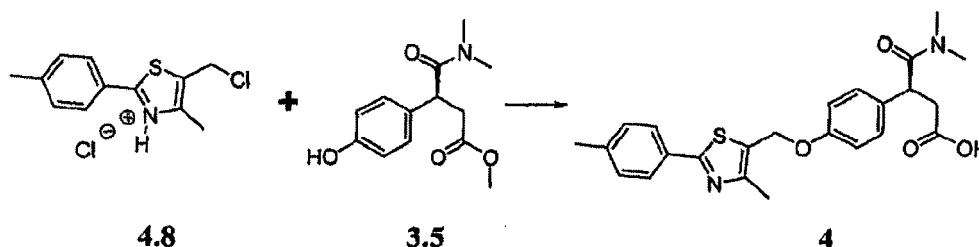
15 *(S)*-4-(Dimetilamino)-3-(4-hidroxifenil)-4-oxobutanoato de metilo (3.5). Se disolvió dimetilamina 3.4 (2,1 g, 4,23 mmol) en 50 ml de EtOAc y se burbujeó nitrógeno a través de la disolución durante 5 minutos. Se añadió 1 g de paladio sobre carbono (5% en peso, contenido de humedad del 50% de agua) y se acopló un balón de hidrógeno. Después de 8 horas, se filtró la mezcla a través de un tapón de sílice con MeOH al 10% en EtOAc. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se repartió entre acetonitrilo (100 ml) y hexano (50 ml). Se lavó la fase de acetonitrilo con hexano (4 x 50 ml). Se concentró la fase de acetonitrilo a presión reducida para proporcionar *(S)*-4-(dimetilamino)-3-(4-hidroxifenil)-4-oxobutanoato de metilo 3.5 (1,0 g, 3,98 mmol) como un aceite incoloro. EM ESI (pos.) m/e: 252,4 (M+H)<sup>+</sup>.



35 *Ácido (S)*-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-*N,N*-dimetil-succinámico (3). Se disolvió el fenol 3.5 (315 mg, 1,26 mmol) en 5 ml de DMF y se añadió cloruro de bencilo 9.9 (346 mg, 1,38 mmol) seguido por carbonato de cesio (600 mg, 1,88 mmol). Se agitó la reacción durante 14 horas y se diluyó con 250 ml de EtOAc. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N (ac.) (50 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac.) (50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en 15 ml de THF y se añadió NaOH 0,111 N (ac.) (16 ml, 1,78 mmol). Se añadió MeOH (10 ml) y la mezcla se volvió homogénea. Se agitó la disolución durante 8 horas y se concentró para eliminar el disolvente orgánico. Se diluyó la suspensión con agua (50 ml) y DCM (300 ml). Se ajustó la mezcla con HCl 2 N (ac.) a un pH de 2. Se extrajo el material con DCM (3 x 75 ml). Se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida a través de sílice con MeOH al 3% en DCM para proporcionar dimetilamina 3 (376 mg, 0,833 mmol) como una película incolora. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41-7,47 (m, 2H); 7,31 (m, 1H); 7,15-7,26 (m, 6H); 6,69 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 5,10 (s, 2H); 4,24 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 2,99 (s, 3H); 2,94 (s, 3H); 2,70 (m, 1H), 2,24 (s, 3H).

#### 45 5.4 Ejemplo 4

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido *(S)*-4-(dimetilamino)-3-(4-((4-metil-2-p-toliltiazol-5-il)metoxi)fenil)-4-oxobutanoico (4).



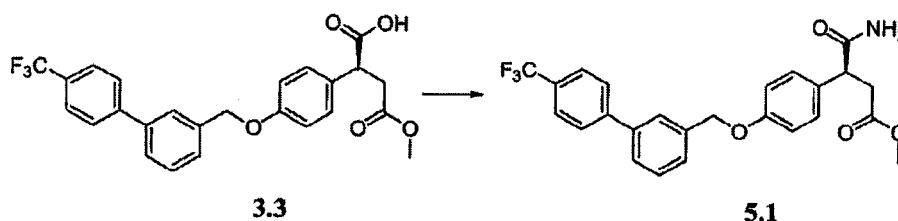
60 *Ácido (S)*-4-(dimetilamino)-3-(4-((4-metil-2-p-toliltiazol-5-il)metoxi)fenil)-4-oxobutanoico (4). Se preparó cloruro de tiazilo 4.8 según el método descrito en el ejemplo 2 partiendo de ácido 4-metil-2-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-5-carboxílico disponible comercialmente. Se disolvió el fenol 3.5 (276 mg, 1,10 mmol) en 5 ml de DMF y se añadió cloruro de tiazilo 4.8 (317 mg, 1,16 mmol) seguido por carbonato de cesio (715 mg, 2,20 mmol). Se agitó la reacción durante 14 horas y se diluyó con 250 ml de EtOAc. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N (ac.) (50 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac.) (50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en 15 ml de THF y se añadió NaOH 0,111 N (ac.) (15 ml, 1,65 mmol). Se añadió MeOH (10 ml)

## ES 2 375 936 T3

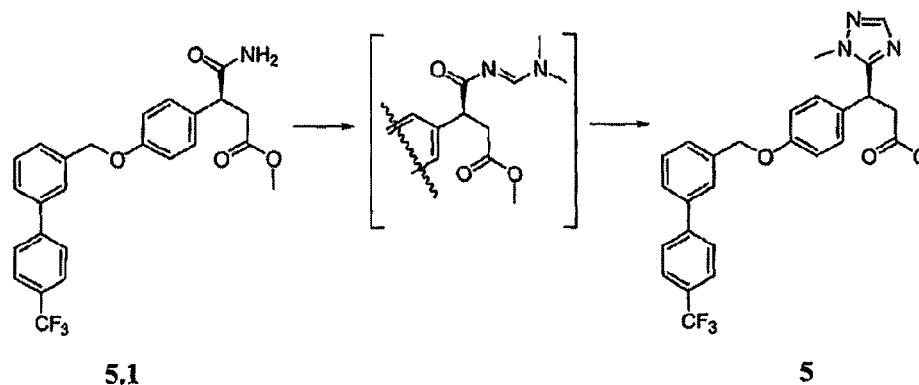
y la mezcla se volvió homogénea. Se agitó la disolución durante 8 horas y se concentró para eliminar el disolvente orgánico. Se diluyó la suspensión con agua (50 ml) y DCM (300 ml). Se ajustó la mezcla con HCl 2 N (ac.) a un pH de 2. Se extrajo el material con DCM (3 x 75 ml). Se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida a través de sílice con MeOH al 5% en DCM para proporcionar dimetilamida 4 (346 mg, 0,79 mmol) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (d, J = 8,0, 2H); 7,20-7,28 (m, 4H); 6,96 (d, J = 8,5, 2H); 5,17 (s, 2H); 4,22 (dd, J = 3,8, 8,9 Hz, 1H); 3,13 (dd, J = 8,9, 15,8 Hz, 1H); 3,02 (s, 3H); 2,93 (s, 3H); 2,80 (dd, J = 3,8, 15,8 Hz, 1H); 2,51 (s, 3H); 2,41 (s, 3H).

### 10 5.5 Ejemplo 5

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (5).



*Amida (5.1).* Se disolvió el ácido 3.3 (6,0 g, 13,1 mmol) en 100 ml de DCM. A esto se le añadió 1-hidroxibenzotriazol hidratado (3,7 g, 27,5 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbonodiimida (5,0 g, 26,2 mmol) y amoníaco 2 M en n-PrOH (14 ml, 26,2 mmol). Se agitó la reacción durante 8 horas y se diluyó con 500 ml de EtOAc. Se lavó la fase orgánica con HCl 2 N (ac.) (2 x 75 ml), NaHCO<sub>3</sub> (ac.) (1 x 75 ml) y salmuera (1 x 75 ml) y se secó con MgSO<sub>4</sub> y se filtró. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida a través de sílice con EtOAc al 25%/DCM. Se concentraron las fracciones combinadas a presión reducida para proporcionar 5.1 (5,3 g, 11,5 mmol) como un aceite incoloro.



*Ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico (5).* Se disolvió la amida 5.1 (6,48 g, 14,2 mmol) en 7 ml de dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (119,17 PM, 0,894 g/ml, 52,6 mmol). Se calentó gradualmente la disolución hasta 80°C a lo largo de 30 minutos. Se permitió que la mezcla se enfriara hasta 35°C y se concentró la muestra a presión reducida. Se disolvió el residuo en 20 ml de ácido acético seguido por la adición cuidadosa del metilhidrazina (5 ml, 0,866 g/ml, 94,0 mmol) durante 5 minutos (se usó la exoterma ácido/base para ejecutar la reacción). La temperatura aumentó hasta 65°C y se usó un baño de aceite a 80°C para acabar la reacción. El tiempo de calentamiento total fue de 45 minutos. Se permitió que la reacción llegara hasta temperatura ambiente y se diluyó con 500 ml de DCM. Se lavó la fase orgánica con agua (3 x 100 ml), salmuera (1 x 100 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar un residuo. Se sometió el material a cromatografía ultrarrápida en sílice con acetonitrilo al 10%/DCM para proporcionar metiltriazol 5 (4,3 g, 8,7 mmol) como un aceite amarillo. EM ESI (pos.) m/e: 496,5 (M+H)<sup>+</sup>.

## 5.6 Ejemplo 6

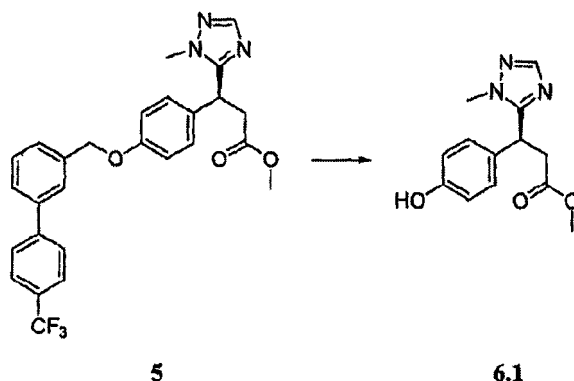
Este ejemplo ilustra la preparación del ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico (6).

5

10

15

20



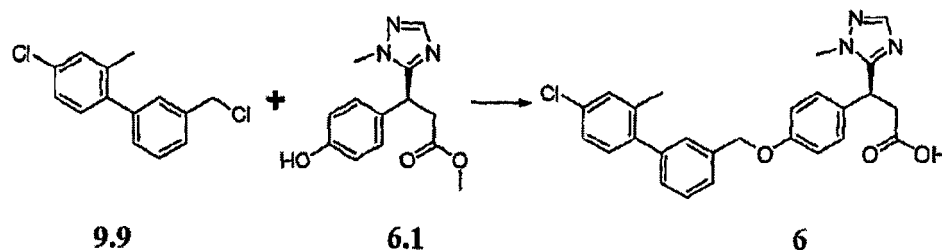
25

30

(S)-3-(4-Hidroxifenil)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)propanoato de metilo (6.1). Se disolvió metiltriazol 5 (2,78 g, 5,61 mmol) en 50 ml de EtOAc y se burbujeó nitrógeno a través de la disolución durante 5 minutos. Se añadió 1 g de paladio sobre carbono (5% en peso, contenido de humedad del 50% de agua) y se acopló un balón de hidrógeno. Después de 8 horas, se filtró la mezcla a través de un tapón de sílice con MeOH al 10% en EtOAc. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se repartió entre acetonitrilo (100 ml) y hexano (50 ml). Se lavó la fase de acetonitrilo con hexano (4 x 50 ml). Se concentró la fase de acetonitrilo a presión reducida para proporcionar (S)-3-(4-hidroxifenil)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)propanoato de metilo 6,1 (1,30 g, 4,99 mmol) como un aceite incoloro. EM ESI (pos.) m/e: 262,4 (M+H)<sup>+</sup>.

35

40



45

50

55

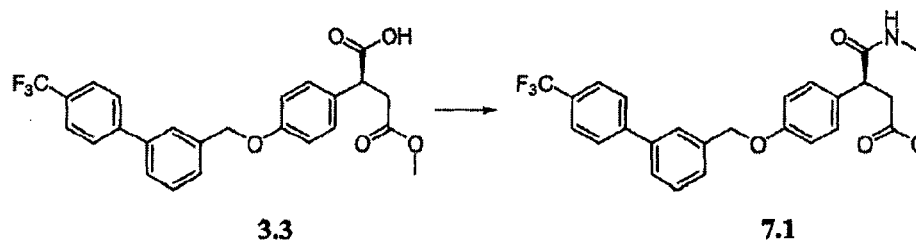
Ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico (6). Se disolvió el fenol 6.1 (21 mg, 0,081 mmol) en 1 ml de DMF y se añadió cloruro de bencilo 9.9 (22 mg, 0,089 mmol) seguido por carbonato de cesio (52 mg, 0,161 mmol). Se agitó la reacción durante 14 horas y se diluyó con 50 ml de EtOAc. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N (ac.) (10 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac.) (10 ml) y salmuera (2 x 10 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en 2 ml de THF y se añadió NaOH 0,111 N (ac.) (1,1 ml, 0,12 mmol). Se añadió MeOH (1 ml) y la mezcla se volvió homogénea. Se agitó la disolución durante 8 horas y se concentró para eliminar el disolvente orgánico. Se disolvió la suspensión en DMSO y se llevó el pH a un pH de 2 con HCl 2 N (ac.). Se cromatografió el material usando HPLC. Se combinaron las fracciones combinadas y se concentraron para proporcionar metiltriazol 6 (22 mg, 0,049 mmol) como una película incolora. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (sa, 1H); 8,11 (s, 1H); 7,32-7,45 (m, 2H); 7,33 (s, 1H); 7,21-7,28 (m, 5H); 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 5,09 (s, 2H); 4,63 (dd, J = 4,9, 10,2 Hz, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,54 (dd, J = 10,2, 17,4 Hz, 1H); 3,06 (dd, J = 4,9, 17,4 Hz, 1H); 2,23 (s, 3H).

60

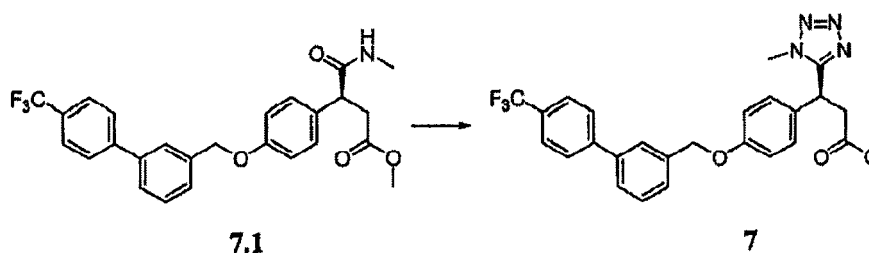
65

## 5.7 Ejemplo 7

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-il-metoxi)-fenil]-propiónico (7).



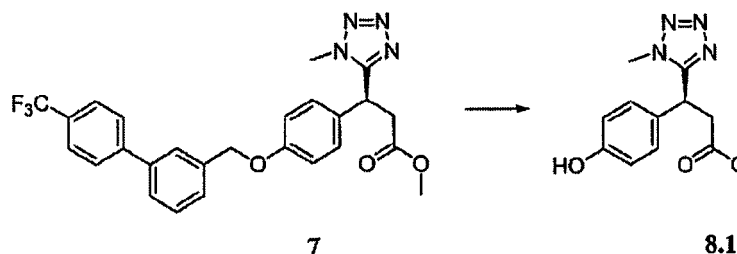
*Metilamida (7.1).* Se disolvió el ácido 3.3 (6,0 g, 13,1 mmol) en 100 ml de DCM. A esta mezcla se le añadieron 1-hidroxibenzotriazol hidratado (3,7 g, 27,5 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbonodiimida (5,0 g, 26,2 mmol) y metilamina 2 M en THF (14 ml, 26,2 mmol). Se agitó la reacción durante 8 horas, se diluyó con 500 ml de EtOAc y se lavó la fase orgánica con HCl 2 N (ac.) (2 x 75 ml), NaHCO<sub>3</sub> (ac.) (1 x 75 ml), salmuera (1 x 75 ml) y se secó con MgSO<sub>4</sub> y se filtró. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida a través de sílice con EtOAc al 15%/DCM. Se concentraron las fracciones combinadas a presión reducida para proporcionar 7.1 (4,2 g, 11,5 mmol) como un aceite incoloro. EM ESI (pos.) m/e: 472,3 (M+H)<sup>+</sup>.



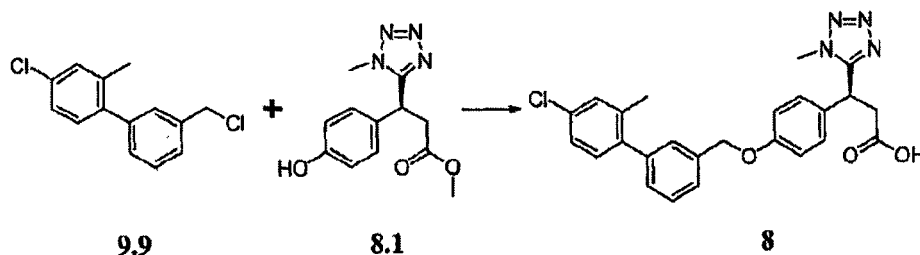
*Ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-il-metoxi)-fenil]-propiónico (7).* Se disolvió la metilamina 7.1 (2,15 g, 4,59 mmol) en 50 ml de acetonitrilo. Se añadió NaN<sub>3</sub> (900 mg, 13,8 mmol) seguido por la adición gota a gota de Tf<sub>2</sub>O (5,2 g, 18,4 mmol). La temperatura se elevó hasta 34°C. Se agitó la reacción durante 12 horas y se diluyó con 250 ml de DCM. Se lavó la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> (ac.) (2 x 50 ml), salmuera (1 x 50 ml) y se secó con MgSO<sub>4</sub> y se filtró. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida a través de sílice con EtOAc al 15%/DCM. Se concentraron las fracciones combinadas a presión reducida para proporcionar metiltetrazol 7 (1,52 g, 3,07 mmol) como un aceite incoloro. EM ESI (pos.) m/e: 497,4 (M+H)<sup>+</sup>.

## 5.8 Ejemplo 8

Este ejemplo ilustra la preparación del ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-il-metoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico (8).



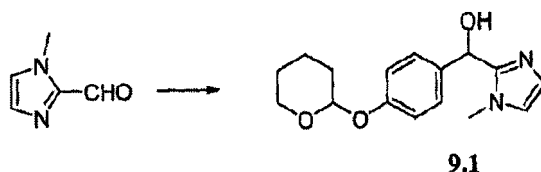
*(S)-3-(4-Hidroxifenil)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)propanoato de metilo (8.1).* Se disolvió metiltetrazol 7 (413 mg, 0,833 mmol) en 5 ml de EtOAc y se burbujeó nitrógeno a través de la disolución durante 5 minutos. Se añadió paladio sobre carbono (200 mg, 5% en peso, contenido de humedad del 50% de agua) y se acopló un balón de hidrógeno. Después de 8 horas, se filtró la mezcla a través de un tapón de sílice con MeOH al 10% en EtOAc. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se repartió entre acetonitrilo (10 ml) y hexano (5 ml). Se lavó la fase de acetonitrilo con hexano (4 x 5 ml). Se concentró la fase de acetonitrilo a presión reducida para proporcionar (S)-3-(4-hidroxifenil)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)propanoato de metilo (8.1) (203 mg, 0,775 mmol) como un aceite incoloro.



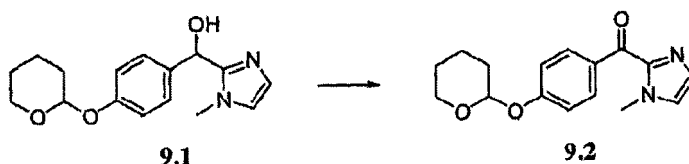
5  
 10  
 15  
 20  
 25  
 30  
 35  
 40  
 45  
 50  
 55  
 60  
 65  
*Ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico (8)*. Se disolvió el fenol 8.1 (42 mg, 0,160 mmol) en 1 ml de DMF y se añadió cloruro de bencilo 9.9 (45 mg, 0,1763 mmol) seguido por carbonato de cesio (78 mg, 0,241 mmol). Se agitó la reacción durante 14 horas y se diluyó con 50 ml de EtOAc. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 N (ac.) (10 ml), NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac.) (10 ml) y salmuera (2 x 10 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en 2 ml de THF y se añadió NaOH 0,111 N (ac.) (1,1 ml, 0,12 mmol). Se añadió MeOH (1 ml) y la mezcla se volvió homogénea. Se agitó la disolución durante 8 horas y se concentró para eliminar el disolvente orgánico. Se disolvió la suspensión en DMSO y se llevó el pH a un pH de 2 con HCl 2 N (ac.). Se cromatografió el material usando HPLC. Se concentraron las fracciones combinadas para proporcionar metiltetrazol 8 (59 mg, 0,128 mmol) como una película incolora. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,43 (m, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,19-7,26 (m, 4H); 7,13 (dd, J = 1,9, 8,3 Hz, 2H); 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 5,07 (s, 2H); 4,55 (dd, J = 5,6, 9,4 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,58 (dd, J = 9,4, 17,4 Hz, 1H); 3,05 (dd, J = 5,6, 17,4 Hz, 1H); 2,20 (s, 3H).

### 5.9 Ejemplo 9

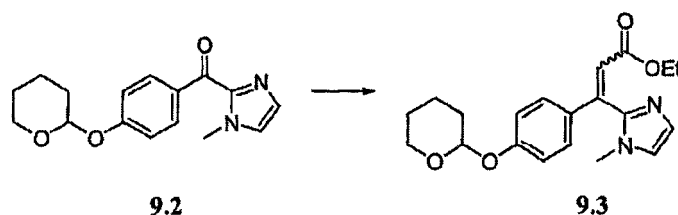
Este ejemplo ilustra la preparación del ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico (9).



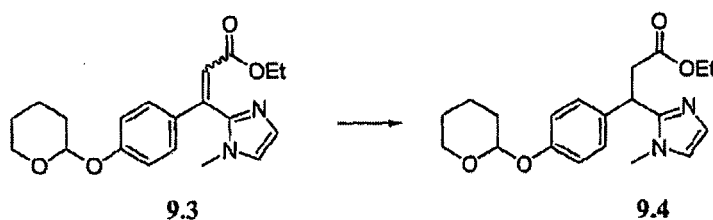
35  
 40  
 45  
 50  
 55  
 60  
 65  
*(1-Metil-1H-imidazol-2-il)(4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)metanol (9.1)*. Se añadió lentamente bromuro de 4-(2-tetrahidro-2H-piranoxi)fenilmagnesio (0,5 M en THF, 160 ml, 80 mmol) a una disolución de 1-metil-2-imidazol-carboxaldehído (8 g, 72,7 mmol) en THF (100 ml) por medio de una jeringa a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 3 horas y se extinguió con NH<sub>4</sub>Cl saturado (ac.). Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 100 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 9.1 como un aceite incoloro (21 g), que se usó directamente en la etapa siguiente.



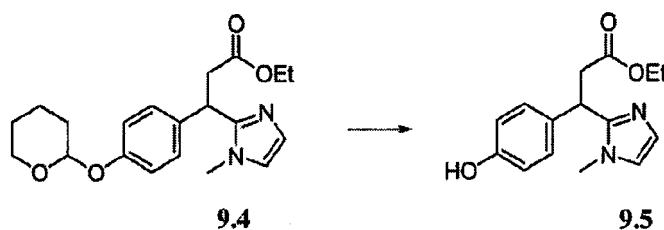
60  
 65  
*(1-Metil-1H-imidazol-2-il)(4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)metanona (9.2)*. Se añadió dicromato de piridinio (36 g, 95,7 mmol) a una disolución de 9,1 (21 g, 72,7 mmol) en DCM (100 ml) a 0°C en varias partes. Se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió gel de sílice (75 g) a la mezcla de reacción y se filtró la emulsión resultante a través de una almohadilla de gel de sílice. Se lavó el sólido con DCM (200 ml). Se lavó el filtrado con agua y salmuera saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo oleoso, que se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc a del 0 al 30% en hexano) para proporcionar cetona 9.2 como un sólido amarillo (16 g). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,33-8,35 (m, 2H); 7,10-7,29 (m, 4H); 5,56 (t, J = 3,0 Hz, 1H); 4,08 (s, 3H); 3,85-3,90 (m, 1H); 3,61-3,65 (m, 1H); 2,03 (m, 1H); 1,90-1,91 (m, 2H); 1,69-1,74 (m, 2H); 1,61-1,64 (m, 1H).



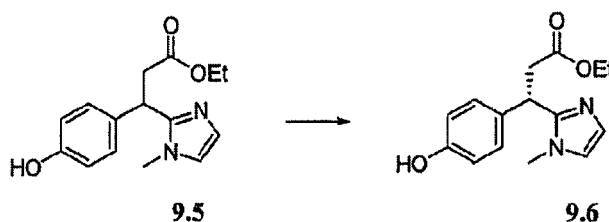
10 *(Z/E)*-3-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-3-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)acrilato de etilo (9.3). Se añadió lentamente una disolución de hexametildisilazida de litio (1 M en THF, 64 ml) a una disolución agitada de (trimetilsilil) acetato de etilo (9,9 g, 61,5 mmol) y cetona 9.2 (16 g, 55,9 mmol) en THF anhidro (60 ml) por medio de una jeringa a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción a esta temperatura durante 2 horas. Se permitió que la temperatura de reacción aumentara hasta -20°C durante 6 horas. Se extinguió la mezcla de reacción con cloruro de amonio saturado (ac.) a esta temperatura, se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración, se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar 9.3 como un aceite incoloro (21 g, incluyendo algo de (trimetilsilil) acetato) de etilo, que se usó directamente en la etapa siguiente. CL-EM ESI (pos.) m/e: 357 (M+H).



25 *(+/-)*-3-(1-Metil-1H-imidazol-2-il)-3-(4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)propanoato de etilo (9.4). Se agitó una disolución de olefina 9.3 (21 g, 55,9 mmol) en EtOH (200 ml) con Pd al 10%-C (2,1 g, 2 mmol) bajo una atmósfera de hidrógeno (proporcionada mediante un balón) a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró para proporcionar el éster protegido 9.4 como un aceite blanquecino (21 g), que se usó directamente en la etapa siguiente. CL-EM ESI (pos.) m/e: 359 (M+H).

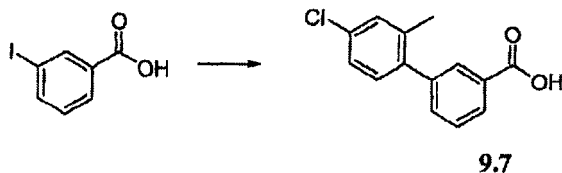


35 *(+/-)*-3-(4-Hidroxifenil)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoato de etilo (9.5). Se añadió con precaución ácido trifluoroacético (21 ml) a una disolución de éster protegido 9.4 (21 g) en DCM seco (210 ml) a 0°C. Se llevó la mezcla hasta temperatura ambiente a lo largo de 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para proporcionar un residuo oleoso amarillo, que se volvió a disolver en DCM (200 ml) y se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado, agua y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración, se eliminó el disolvente a presión reducida y se cristalizó el producto en EtOAc-hexano. Se concentró el líquido madre y se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 50% en hexano como eluyente). Se obtuvo el producto, *(±)*-3-(4-hidroxifenil)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoato de etilo (9.5) como un cristal incoloro (11 g de rendimiento combinado). CL-EM ESI (pos.) m/e: 275 (M+H). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,28 (s, 1H); 6,98-7,00 (m, 3H); 6,65-6,77 (m, 3H); 4,41 (dd, J=9,0, 3,0 Hz, 1H); 3,96 (q, J=7,0, 2H); 3,39 (s, 3H); 3,19 (dd, J=16,0, 7,0 Hz, 1H); 2,78 (dd, J= 16,0, 6,5 Hz, 1H); 1,80 (t, J= 7,0 Hz, 3H).

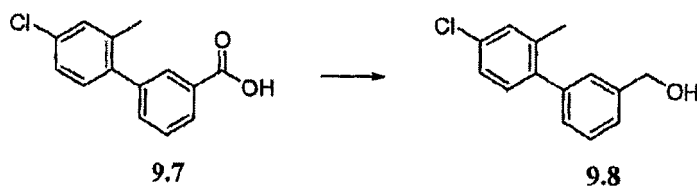


## ES 2 375 936 T3

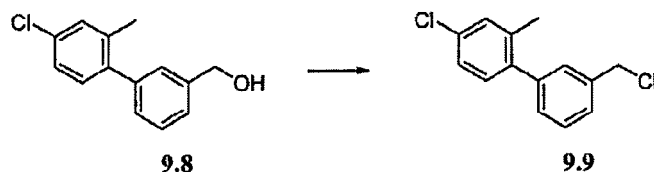
(*S*)-3-(4-Hidroxifenil)-3-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)propanoato de etilo (9.6). Se separó el compuesto racémico 9.5 en una HPLC quiral preparativa con una columna CHIRALPAK AD, usando *i*-PrOH al 11% en hexano como eluyente. Se concentró el eluyente que contenía el pico con mayor tiempo de retención y se obtuvo el compuesto 9.6 como un cristal incoloro. Se asignó la configuración absoluta por analogía con los otros compuestos agonistas de GPR40.



Ácido 4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-carboxílico (9.7). A una mezcla de ácido 3-yodobenzoico (11,9 g, 48 mmol), ácido 4-cloro-2-metilfenilborónico (9,8 g, 57,7 mmol) y carbonato de sodio (6,1 g, 57,7 mmol) bajo una atmósfera de hidrógeno, se le añadió con precaución *i*-PrOH-agua (1/1, 180 ml) seguido por Pd al 10%-C (2 g, 19,2 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C bajo nitrógeno durante la noche. Se retiró el catalizador mediante filtración y se lavó el catalizador filtrado con EtOH (60 ml). Se eliminó la mayoría del disolvente orgánico a presión reducida. Se trató el residuo acuoso resultante con HCl 2 N (ac.) para llevar el pH a < 2. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera saturada, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo el compuesto 9.7 como un sólido blanco (12 g), que se usó directamente en la etapa siguiente. EM ESI (neg.) m/e: 245 (M-H).

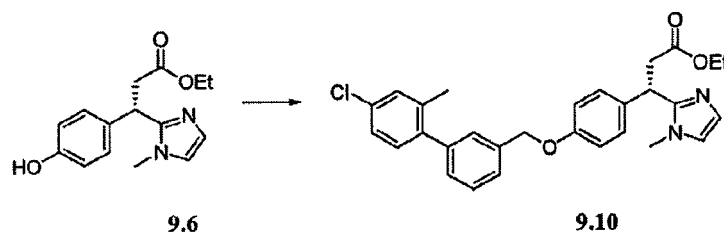


4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-il)-metanol (9.8). Se añadió lentamente LiAlH<sub>4</sub> (1,0 M en THF, 50 ml, 50 mmol) a una disolución de 9.7 (6,0 g, 24,4 mmol) en THF (40 ml) por medio de una jeringa a 0°C, bajo una atmósfera de hidrógeno. Se llevó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente agitando durante la noche. Se extinguió con precaución la mezcla de reacción con agua fría. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla pequeña de gel de sílice después de tratarse con Celite (6 g). Se lavó la torta sólida filtrada con EtOAc (150 ml). Se concentraron los extractos orgánicos combinados a presión reducida y se volvieron a disolver en EtOAc (150 ml). Se lavó la disolución orgánica resultante con NaOH (10% en agua, 30 ml), agua y salmuera saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo el compuesto 9.8 como un aceite incoloro (5,4 g) que se usó directamente en la etapa siguiente. CL-EM ESI (pos.) m/e: 233 (M+H), 215 (M+H-H<sub>2</sub>O).

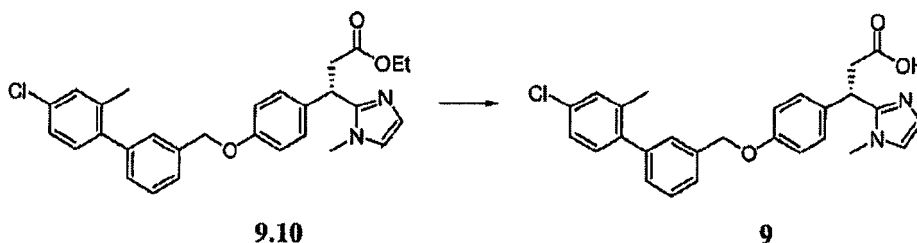


4-Cloro-3'-clorometil-2-metil-bifenilo (9.9). Se añadió lentamente SOCl<sub>2</sub> (12 ml) a una disolución de 9.8 (5,4 g, 23,2 mmol) en DCM (100 ml) por medio de una jeringa a 0°C, bajo una atmósfera de hidrógeno. Se llevó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente agitando durante la noche. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc al 0-5% en hexano). Se obtuvo el compuesto 9.9 como un aceite incoloro (5,2 g). CL-EM ESI (pos.) m/e: 251 (M+H), 215 (M+H-HCl). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,17-7,44 (m, 7H); 4,65 (s, 2H); 2,27 (s, 3H).





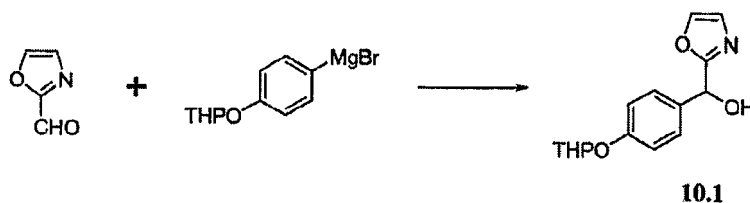
10 *Éster etílico del ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico (9.10)*. Se añadieron sucesivamente  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (72 mg, 0,22 mmol) y el compuesto 9.9 (53 mg, 0,21 mmol) a una disolución de (S)-3-(4-hidroxifenil)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoato de etilo (9.6) (55 mg, 0,2 mmol) en DMF seco (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con EtOAc (60 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a vacío. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 0-5% en DCM) para proporcionar (S)-3-(4-[3-(4-cloro-2-metilfenil)benzilo]fenil)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoato de etilo (9.10) como un aceite incoloro (97 mg). CL-EM ESI (pos.) m/e: 489 (M+H).



30 *Ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico (9)*. Se añadió NaOH al 10% (ac.) (1 ml) a una disolución de (S)-3-(4-[3-(4-cloro-2-metilfenil)benzilo]fenil)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)propanoato de etilo (9.10) (49 mg, 0,1 mmol) en EtOH (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió HCl 1 N para neutralizar la mezcla a pH 6-7. Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 20 ml), se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 0-10% en DCM) para proporcionar ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico (9) como un aceite incoloro. EM ESI (neg.) m/e: 459 (M-H).  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz) (DMSO)  $\delta$  7,87 (s ancho, 1H); 6,63-7,46 (m, 13H); 5,06 (s, 2H); 4,49 (dd, J=8,4, 3,2 Hz, 1H); 3,39 (s, 3H); 3,29 (dd, J=15,0, 8,5 Hz, 1H); 3,10 (dd, J=15,2, 3,0 Hz, 1H); 2,23 (s, 3H).

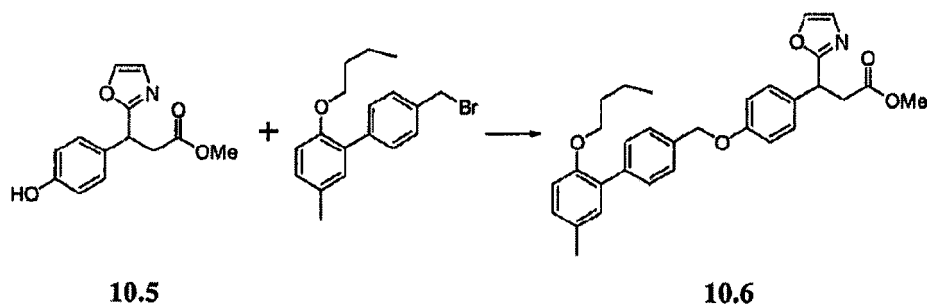
#### 5.10 Ejemplo 10

45 Este ejemplo ilustra la preparación del ácido (S)-3-[4-(5'-metil-2'-butoxibifenilmetoxi)fenil]-3-(oxazol-2-il)propanoico (10).

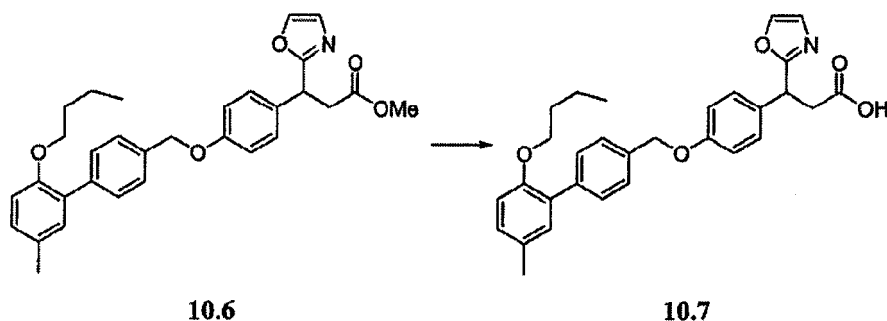


60 *Oxazol-2-il(4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)metanol (10.1)*. Se añadió gota a gota bromuro de 4-(2-tetrahidro-3H-piranoxi)fenilmagnesio (0,5 M en THF, 6,7 mmol) a una disolución de oxazol-2-carbaldehído (5,15 mmol) en THF (8 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 horas, se extinguió la reacción con agua, se extrajo con EtOAc (200 ml), se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo (gel de sílice, EtOAc/hexano 1:2) para obtener el compuesto 10.1 (3,1 mmol). EM ESI (pos.) m/e: 276 (M+H).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,02 (s, 1H); 7,31 (d, J=8,7 Hz, 2H); 7,14 (s, 1H); 6,97-7,01 (m, 2H); 6,27 (d, J=5 Hz, 1H); 5,74 (d, J=5 Hz, 1H); 5,44 (s, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,52 (m, 1H); 1,72-1,81 (m, 3H); 1,52-1,60 (m, 4H).

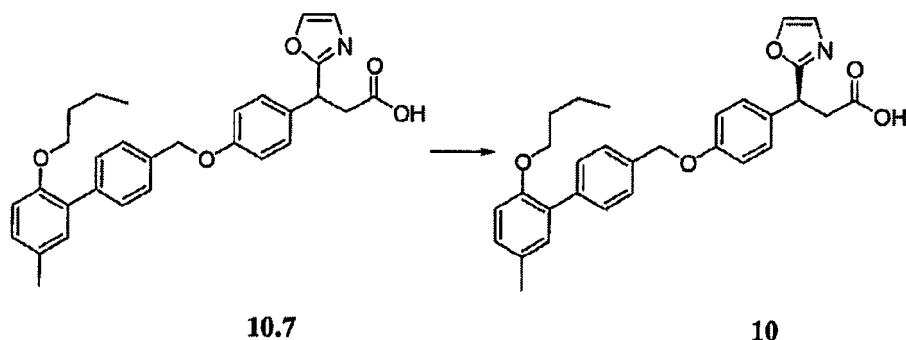




15 *3-[4-(5'-Metil-2'-butoxibifenilmetoxi)fenil]-3-(oxazol-2-il)propanoato de metilo (10.6)*. Se agitó una mezcla de 10.5 (1,02 mmol), bromuro de 4-(2'-butoxi-5'-metilfenil)bencilo (1,33 mmol) y carbonato de cesio (2,55 mmol) en DMF a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extinguió la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo (gel de sílice, EtOAc/hexano 1:3) y se obtuvo el compuesto 10.6. EM ESI (pos.) m/e 500,2 (M+1). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,00 (s, 1H); 7,53 (d, J=8 Hz, 2H); 7,47 (d, J=8 Hz, 2H); 7,21 (d, J=8 Hz, 2H); 7,14 (m, 3H); 7,00 (m, 3H); 5,13 (s, 2H); 4,56 (m, 1H); 3,97 (m, 2H); 3,58 (s, 3H); 3,26 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 1,63 (m, 2H); 1,37 (m, 2H); 0,89 (m, 3H).



35 *Ácido 3-[4-(5'-metil-2'-butoxibifenilmetoxi)fenil]-3-(oxazol-2-il)propanoico (10.7)*. Se agitó una mezcla de 10.6 (1,2 mmol), NaOH al 10% (ac., 10 ml) y EtOH (22 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eliminar el EtOH a presión reducida, se acidificó el residuo con HCl diluido (1 N) a pH 3-4 y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo (gel de sílice, MeOH/DCM 1:9) y se obtuvo el compuesto 10.7. EM ESI (neg.) m/e 484,1 (M-I). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,99 (m, 1H); 7,53 (d, J=8,5 Hz, 2H); 7,46 (d, J=8,5 Hz, 2H); 7,20 (d, J=8,5 Hz, 2H); 7,14 (m, 3H); 7,00 (m, 3H); 5,13 (s, 2H); 4,53 (m, 1H); 3,96 (m, 2H); 3,16-3,31 (m, 1H); 2,83-2,86 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 1,65 (m, 2H); 1,37 (m, 2H); 0,89 (m, 3H).



60 *Ácido (S)-3-[4-(5'-metil-2'-butoxibifenilmetoxi)fenil]-3-(oxazol-2-il)propanoico (10)*. Se separaron los enantiómeros del compuesto 10.7 usando la columna CHIRALPAK AD-H de Chiral Technologies Inc. con i-PrOH al 10%:hexanos como eluyente. Se obtuvo el enantiómero con el mayor tiempo de retención 10 (80 mg) con un 92% de ee. Se asignó la configuración absoluta de 10 por analogía con los otros agonistas del GPR40 activos. EM ESI (neg.) m/e 484,1 (M-H). <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,99 (m, 1H); 7,53 (d, J=8,5 Hz, 2H); 7,46 (d, J=8,5 Hz, 2H); 7,20 (d, J=8,5 Hz, 2H); 7,14 (m, 3H); 7,00 (m, 3H); 5,13 (s, 2H); 4,53 (m, 1H); 3,96 (m, 2H); 3,16-3,31 (m, 1H); 2,83-2,86 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 1,65 (m, 2H); 1,37 (m, 2H); 0,89 (m, 3H).

## ES 2 375 936 T3

### 5.11 Ejemplo 11

#### *Ensayo de aecuorina basados en células*

5 Se emplearon ensayos de aecuorina basados en células para caracterizar la actividad moduladora de los compuestos en la ruta de señalización del GPR40. En un ensayo a modo de ejemplo, se transfectaron de manera estable células de CHO tanto con GPR40 como aecuorina (Euroscreen). Se separaron las células de la placa de cultivo tisular con 2 ml de tripsina (0,25% (p/v)). Se detuvo la tripsinización con 28 ml de solución salina tamponada de Hanks que contenía Hepes 20 mM (H/HBSS) y albúmina sérica humana (ASH) libre de ácidos grasos al 0,01%. Se añadió coelenterazina hasta 1  $\mu\text{g/ml}$  y se incubaron las células durante 2 horas a temperatura ambiente. Se disolvieron los compuestos en DMSO para la preparación de disoluciones madre 10 mM. Se diluyeron los compuestos en H/HBSS que contenían cada uno ASH al 0,01%. Se prepararon diluciones en serie de los compuestos de prueba para determinar la respuesta a la dosis.

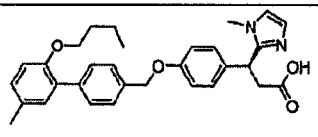
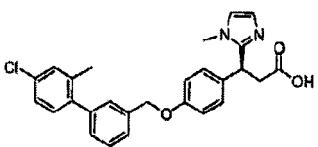
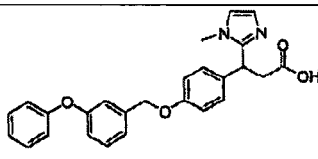
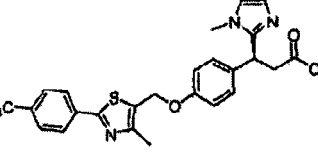
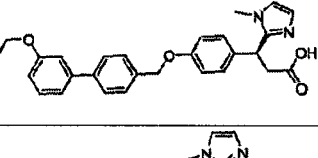
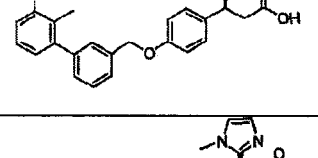
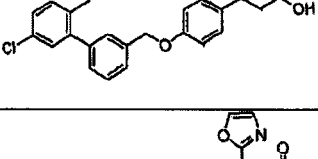
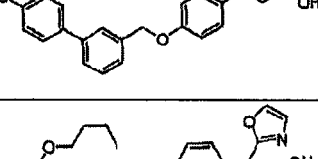
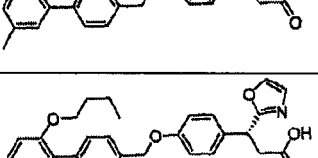
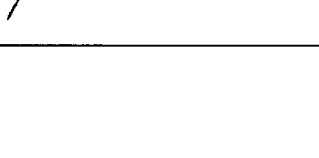


15 Se realizaron mediciones de luminiscencia con aecuorina usando un luminómetro de 96 pocillos EG&G Berthold y se midió la respuesta a lo largo de un intervalo de 20 segundos después de mezclar las células y los compuestos. Se representaron las unidades de luz relativa máxima para determinar la respuesta a la dosis. Se determinó la  $\text{CE}_{50}$  (concentración eficaz para alcanzar el 50% de respuesta máxima) a partir de la representación de la respuesta a la dosis.

20 La tabla 1 presenta los datos representativos (valores de  $\text{CE}_{50}$ ) obtenidos para los compuestos a modo de ejemplo de la invención para la activación relativa del GPR40 humano.

25 Los estereoisómeros en la tabla 1 son tal como se especificaron, es decir, enantiómeros S o enantiómeros R, y si no se especifican, son mezclas de, enantiómeros S y enantiómeros R. Además, la presente invención proporciona los enantiómeros S y los enantiómeros R, y las mezclas de ambos enantiómeros S y enantiómeros R incluyendo los racematos de cada compuesto preparados según los métodos sintéticos descritos en el presente documento o adaptados con las modificaciones menores necesarias de estos métodos.

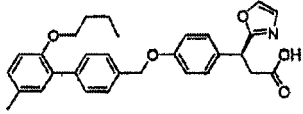
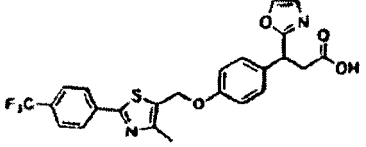
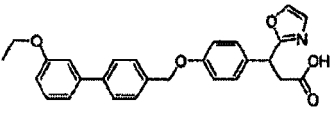
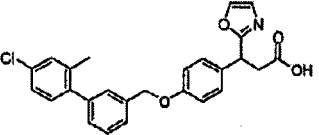
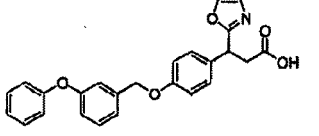
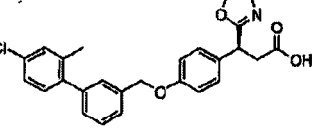
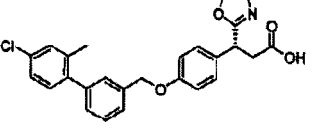
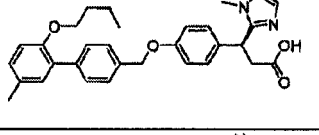
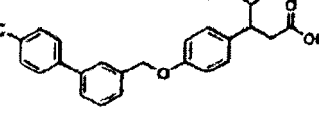
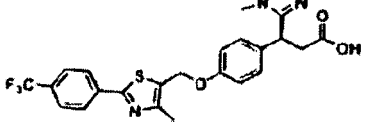

TABLA 1		
Ensayo con aecuorina usando el GPR40 humano		
N.º	Estructura	$\text{CE}_{50}$ relativa
4		++++
		++++
3		++++
		++++
		+++

ES 2 375 936 T3

5		+++
10	<b>9</b> 	++++
15		+++
20		+++
25		+++
30		+++
35		++++
40		++++
45		++++
50		++++
55		+++
60		+++

65

ES 2 375 936 T3

5	10		++++
10			++++
15			++
20			+++
25			+++
30			++++
35			++
40			++++
45			+++
50	5		+++
55			+++

65

ES 2 375 936 T3

5	6		++++
10			+++
15	7		++++
20			++++
25			++++
30	8		++++
35			+++++
40			++++
50	<sup>a</sup> Intervalos de CE <sub>50</sub> : + CE <sub>50</sub> > 10 μM ++ 1 μM ≤ CE <sub>50</sub> ≤ 10 μM +++ 0,1 μM ≤ CE <sub>50</sub> < 1 μM ++++ 0,01 μM ≤ CE <sub>50</sub> < 0,1 μM +++++ CE <sub>50</sub> < 0,01 μM		

60

65

## ES 2 375 936 T3

### 5.12 Ejemplo 12

#### *Ensayo de secreción de insulina*

5 Se aislaron islotes humanos de donantes cadavéricos. Se trataron los islotes con tripsina (0,25% (p/v)) y se sembraron las células en placas de 96 pocillos que contenían 3.000 células por pocillo. Se cultivaron las células en medio del Roswell Park Memorial Institute (RMPI) que contenía suero bovino fetal al 10%.

10 Para la determinación de la secreción de insulina, se retiraron los medios de las células de islote y se sustituyeron por tampón bicarbonato de Krebs-Ringer que contenía HEPES 10 mM (KRBH) y glucosa 2 mM. Después de una hora de incubación, se sustituyó el medio por KRBH que contenía glucosa 11,2 mM y los compuestos de prueba. Se midió la insulina liberada al medio desde las células de islote usando el ensayo de proximidad de centelleo (SPA). Los compuestos de los ejemplos 4 y 9 estimularon la secreción de insulina desde las células de islote con valores de  $CE_{50}$  inferiores a 1  $\mu$ M.

15 Para la determinación de la secreción de insulina desde los islotes de roedores, se sacrificaron ratones C57/B16 con gas de dióxido de carbono. Se pinza el conducto biliar pancreático proximal al duodeno y entonces se introduce una cánula. Entonces se infunde H/HBSS que contiene colagenasa XI 0,75 mg/ml (Sigma) al páncreas a través de la cánula. Se corta el páncreas y se incuba entonces a 37°C durante 13 minutos para completar la digestión enzimática. Se extingue la digestión con colagenasa en H/HBSS que contiene BSA al 1% y se lava una vez en el mismo tampón. Pueden purificarse los islotes usando centrifugación en gradiente de densidad usando Histopaque (Sigma) y se recogen a mano bajo un estereomicroscopio.

20 Se cultivan los islotes durante la noche en el medio del Roswell Park Memorial Institute (RMPI) que contiene suero bovino fetal al 10% y beta-mercaptoetanol 50  $\mu$ M. Tras el cultivo durante la noche, se incuban los islotes en KRBH que contiene glucosa 2,8 mM durante una hora.

25 Para la determinación de la secreción de insulina, se incuban los islotes en DMEM que contiene glucosa 12,5 mM y los compuestos de prueba durante una hora. Se mide la insulina liberada al medio de cultivo desde los islotes usando un ELISA de insulina.

35

40

45

50

55

60

65

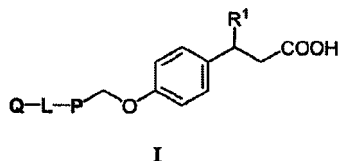


## REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula (I):

5

10



15

o una sal, solvato o profármacos de éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

Q es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, trifluorometilo, halógeno, metoxilo, etoxilo, butoxilo o hidroxilo;

20

L es un enlace u O;

P es benceno o un tiazol opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); y

25

R<sup>1</sup> es un imidazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o un triazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

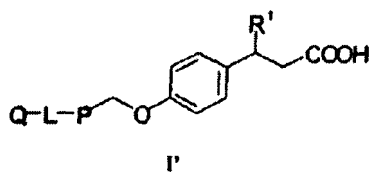
30

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en 1-metil-1H-imidazol-2-ilo y 2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-ilo.

3. Compuesto que tiene la fórmula (I'):

35

40



45

o una sal, solvato o profármacos de éster farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

Q es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de metilo, trifluorometilo, halógeno, metoxilo, etoxilo, butoxilo o hidroxilo;

50

L es un enlace u O;

P es benceno o un tiazol opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

55

R<sup>1</sup> es un oxazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que el oxazolilo opcionalmente sustituido es distinto de 5-metil-oxazol-2-ilo, un tetrazolilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o -C(O)NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>; y

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

60

con la condición de que cuando Q es 4-trifluorometil-fenilo, P es benceno y L es un enlace, entonces R<sup>1</sup> no es dimetilcarbamil o -C(=O)NH<sub>2</sub>, con la condición adicional de que cuando Q es 4-trifluorometil-fenilo, P es benceno y L es un enlace, entonces R<sup>1</sup> no es un tetrazolilo no sustituido.

65

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en dimetilcarbamil, oxazol-2-ilo y 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene la fórmula (Ia):

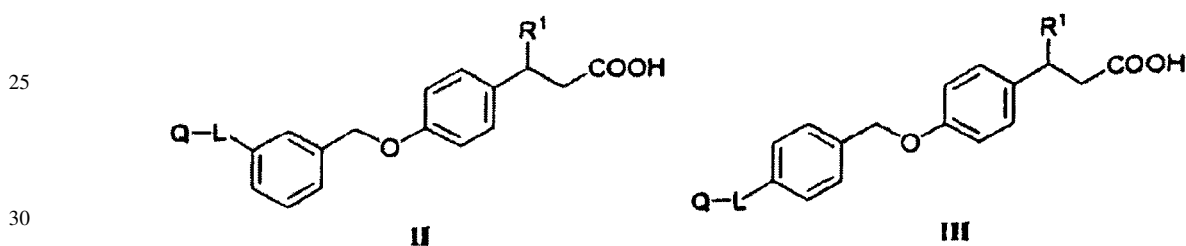


10 6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Q es 4-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo, 4-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-metil-fenilo, 5-metil-2-butoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 4-metil-fenilo o fenilo no sustituido.

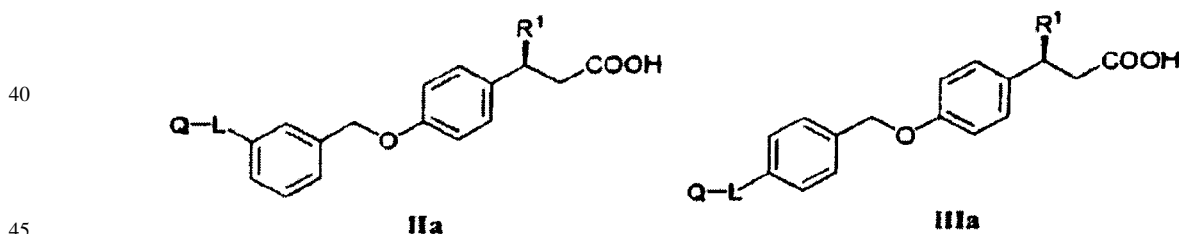
15 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Q es un fenilo no sustituido y L es O.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Q es un fenilo sustituido y L es un enlace.

20 9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene la fórmula (II) o (III):



35 10. Compuesto según la reivindicación 9, que tiene la fórmula (IIa) o (IIIa):



45 11. Compuesto según la reivindicación 9, en el que Q es un fenilo no sustituido y L es un O.

50 12. Compuesto según la reivindicación 9, en el que Q es 4-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo, 4-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-metil-fenilo, 5-metil-2-butoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo o 4-metil-fenilo.

55 13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que L es un enlace.

14. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de

ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico;

60 ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico;

ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico; o

65 ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico; o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

## ES 2 375 936 T3

15. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de

ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico;

5 ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico;

ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico;

10 ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico;

ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico;

ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico;

15 ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico;

ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico;

ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico;

20 ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico;

ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico; o

25 ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico; o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 16. Compuesto según la reivindicación 3, en el que el compuesto se selecciona de

ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-succinámico;

35 ácido (S)-3-oxazol-2-il-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico;

ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(3-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico;

ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-succinámico;

40 ácido (S)-3-oxazol-2-il-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico; o

ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4-fenoxi-benciloxi)-fenil]-propiónico; o

45 una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Compuesto según la reivindicación 3, en el que el compuesto se selecciona de

50 ácido (S)-3-oxazol-2-il-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico;

ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-propiónico;

ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico;

55 ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico;

ácido (S)-3-[4-(3'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico;

ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico;

60 ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico;

ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico;

65 ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico;

ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico;

## ES 2 375 936 T3

ácido (S)-3-[4-(5'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico;

ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico;

5 ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico;

ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico;

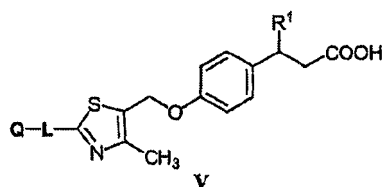
10 ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico;

ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico; o

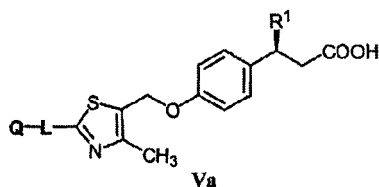
15 ácido (S)-3-[4-(3'-etoxi-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico; o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene la fórmula (V):



30 19. Compuesto según la reivindicación 18, que tiene la fórmula (Va):



45 20. Compuesto según la reivindicación 19, en el que L es un enlace.

21. Compuesto según la reivindicación 20, en el que Q es 4-trifluorometil-fenilo, 3-cloro-2-metil-fenilo, 4-cloro-2-metil-fenilo, 5-cloro-2-metil-fenilo, 5-metil-2-butoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo o 4-metil-fenilo.

50 22. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona de

ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-propiónico;

55 ácido (S)-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-3-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-propiónico;

ácido (S)-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-propiónico; o

60 ácido (S)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico; o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 23. Compuesto según la reivindicación 3, en el que el compuesto se selecciona de

ácido (S)-N,N-dimetil-3-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-succinámico;

## ES 2 375 936 T3

ácido (S)-3-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-3-oxazol-2-il-propiónico;

ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-{4-[4-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-tiazol-5-ilmetoxi]-fenil}-propiónico;

5

ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-succinámico;

ácido (S)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-3-oxazol-2-il-propiónico; o

10

ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-propiónico; o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo

15

24. Composición farmacéutica, que comprende un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y el compuesto según la reivindicación 1.

25. Composición farmacéutica según la reivindicación 24, en la que el compuesto se selecciona de

20

ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-propiónico;

ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico; o

25

ácido (S)-3-[4-(2'-butoxi-5'-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-fenil]-3-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-propiónico; o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

26. Composición farmacéutica, que comprende un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y el compuesto según la reivindicación 3.

27. Composición farmacéutica según la reivindicación 26, en la que el compuesto se selecciona de

35

ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-N,N-dimetil-succinámico;

ácido (S)-3-[4-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-3-ilmetoxi)-fenil]-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-propiónico;

ácido (S)-N,N-dimetil-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-succinámico; o

40

ácido (S)-3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-3-[4-(4-metil-2-p-tolil-tiazol-5-ilmetoxi)-fenil]-propiónico; o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

28. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.

50

29. Compuesto según la reivindicación 28, en el que la enfermedad o estado es diabetes tipo II.

55

30. Compuesto según la reivindicación 28, en el que el compuesto se administra por vía oral, por vía parenteral o por vía tópica.

31. Compuesto según la reivindicación 28, en el que el compuesto se administra en combinación con un segundo agente terapéutico.

60

32. Compuesto según la reivindicación 31, en el que el segundo agente terapéutico es metformina o una tiazolidinodiona.

33. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para modular la concentración de insulina circulante en un sujeto.

65

34. Compuesto según la reivindicación 33, en el que la concentración de insulina está aumentada.

35. Compuesto según la reivindicación 33, en el que la concentración de insulina está disminuida.

## ES 2 375 936 T3

36. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o estado seleccionado del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoprotei-  
5 nemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.

37. Uso según la reivindicación 36 en el que la enfermedad o condición es diabetes tipo II.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65